

Aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
Psychiatrische Klinik II
ehemaliger Direktor: Professor Dr. med. Hanns Hippus

DIE THERAPIE DER NEUROLUES VON 1953 BIS 1967 AN DER PSYCHIATRISCHEN UND NEUROLOGISCHEN KLINIK DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Angelika Lorbach geb. Gugger

aus Marl/Westfalen

1971
—

Aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
Psychiatrische Klinik II
ehemaliger Direktor: Professor Dr. med. Hanns Hippus

DIE THERAPIE DER NEUROLUES VON 1953 BIS 1967 AN DER PSYCHIATRISCHEN UND NEUROLOGISCHEN KLINIK DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Angelika Lorbach geb. Gugger

aus Marl/Westfalen

Referent: Professor Dr. med. Hanns H i p i u s

Korreferent: Professor Dr. med. Helmut S e l b a c h



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 9. Dezember 1971

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
2. Therapieform der Neurolues	3
2.1. Die Quecksilberbehandlung	3
2.2. Die Jodbehandlung	5
2.3. Die Wismutbehandlung	7
2.4. Die Salvarsanbehandlung	9
2.5. Die Fieberbehandlung	14
2.5.1. Die Malariabehandlung	14
2.5.2. Andere fiebererregende Therapeutika	19
2.6. Die Penicillinbehandlung	20
2.6.1. Verschiedene Penicilline	20
2.6.2. Behandlung der Frühluës	20
1. Dosierungen	20
2. Erfolge	22
3. Erfolgskriterien	23
2.6.3. Behandlung der Neurolues und anderer spätluëischer Erkrankungsformen	24
1. Kurzer historischer Überblick über die Penicillintherapie der Neurolues	24
2. Dosierungen	25
3. Applikationsarten	25
4. Erfolge	26
5. Kriterien des Therapieerfolges	27
6. Interpretation des Wirkungsmodus	28
7. Konzentration des Penicillins in Blut, Liquor und Gewebe	29
2.6.4. Gegenüberstellung von Rezidiven und Reinfektionen	30
2.6.5. Nebenwirkungen	32
2.7. Die JARISCH-HIERXHEINER-Reaktion	34
2.7.1. Symptomatik	34
1. Symptomatik bei der Frühluës	34
2. Symptomatik bei der Spätluës	35

	<u>Seite</u>
2.7.2. Häufigkeit	36
1. Abhängigkeit der Häufigkeit vom Medikament	36
2. Abhängigkeit der Häufigkeit von der Dosierung	36
3. Abhängigkeit der Häufigkeit vom Stadium der Lues	37
2.7.3. Behandlung	37
3. Eigene Untersuchungen	38
3.1. Fragestellung	38
Bereichtigen die Therapieerfolge nach Penicillinikuren zum Verlassen der bewährten kombinierten Penicillin- Fiebertherapie ?	38
3.1.1. unter Berücksichtigung der Latenzzeiten	39
3.1.2. unter Berücksichtigung der verschiede- nen neuroluischen Krankheitsbilder	39
3.1.3. unter Berücksichtigung der Dosierung	39
3.1.4. unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen	40
3.2. Krankengut	40
3.3. Methodik der Untersuchungen und Auswertung	42
3.3.1. Methodik zu 3.1.1.	42
3.3.2. Methodik zu 3.1.2.	42
3.3.3. Methodik zu 3.1.3.	44
3.3.4. Methodik zu 3.1.4.	44
3.4. Ergebnisse	45
3.4.1. Auswertung des neuroluischen Gesamt- materials unter Berücksichtigung der Latenzzeiten	45
3.4.2. Auswertung in Abhängigkeit von den verschiedenen neuroluischen Krank- heitsbildern	47
1. Lues cerebrospinalis	47
2. Tabes dorsalis	52
3. Progressive Paralyse	56
3.4.3. Auswertung in Abhängigkeit von der Dosierung	60
3.4.4. Auswertung in Abhängigkeit von den Nebenwirkungen	67

	<u>Seite</u>
4. Diskussion	85
4.1. Latenzzeiten	85
4.2. Abhängigkeit des Therapieerfolges von den neuroluischen Krankheitsbildern	87
4.3. Dosierungen	91
4.4. Nebenwirkungen	93
5. Zusammenfassung	99
6. Literatur	101



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548807_0090

1. Einleitung

MAHONEY, ARNOLD und HARRIS führten 1943 kurz nach seiner Entdeckung das Penicillin in die Therapie der Frühlues ein.

In den USA hatte man in den Jahren davor immer wieder nach Kurzkuren gesucht, da die bis zu 2 Jahren dauernden Kuren mit Salvarsan und Wismut viel Geduld vom Arzt und Patienten forderten. Die ausserordentliche Länge der Therapie hatte zur Folge, dass verhältnismässig oft die Behandlungen nicht ordnungsgemäss zu Ende geführt wurden. Nach Statistiken versäumten etwa die Hälfte aller in Behandlung stehenden Kranken ohne stichhaltige Gründe die Behandlungstermine und konnten somit nicht ausreichend behandelt werden. Diese Patienten erkrankten häufiger an den Spätfolgen der Lues (33).

Um die Heilungsquote zu erhöhen, hatte man 10 Tage dauernde Kurzkuren mit Mapharsen^(R) (Arsenoxyd) eingeführt. Wegen ihrer gefährlichen Nebenwirkungen wurden diese Kurzkuren nur in wenigen Behandlungszentren durchgeführt.

Die Entdeckung der treponemoziden Wirkung des Penicillins wurde in den USA begeistert aufgenommen, da damit Kurzkuren ohne grosses therapeutisches Risiko möglich wurden. Das Penicillin hatte sich in Tierversuchen als praktisch ungiftig erwiesen.

1944 behandelte STOKES erstmalig Neuroluiker mit Penicillin. Die Penicillintherapie der Neurolues wurde dann von DATNER und seinen Mitarbeitern an einem grossen Krankengut erprobt; er berichtete über so gute Erfolge, dass in den USA die herkömmlichen Behandlungsmethoden immer mehr in den Hintergrund rückten.

In Europa, insbesondere in Deutschland, setzte sich die Penicillintherapie der Lues wesentlich später durch. Das hing mit der Isolierung Deutschlands in und nach dem zweiten Weltkrieg zusammen. Anfang der 50iger Jahre setzte sich aber auch in Europa die Penicillintherapie der Frühluës durch. Dass die Penicillintherapie dann die älteren Behandlungsverfahren sehr schnell fast vollständig verdrängte, ist dadurch zu erklären, dass es nach Penicillintherapie möglich war, unter Berücksichtigung klinischer und humoraler Kriterien den Erfolg der Behandlung schon nach wenigen Monaten zu sichern.

Heute wird in Europa kaum noch eine andere Therapie der Frühluës Verwendung finden. Die Penicillintherapie der Neurolues dagegen ist immer noch umstritten, da der Therapieerfolg bei der Lues des Zentralnervensystems wesentlich schwerer zu beurteilen ist.

Von vielen Autoren (13, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 61, 63, 68, 70, 76, 93, 101) wird die alleinige Penicillintherapie der Neurolues verfochten, andere wollen bessere Erfolge mit kombinierten Kuren wie z.B. Penicillin mit Pyrifer gesehen haben (7, 13, 16, 22, 24, 29, 42, 43, 47, 48, 49, 62, 78, 89, 91, 95). Der Überblick über die Literatur lehrt also, dass die Frage nach der optimalen Therapie der Neurolues immer noch unbeantwortet ist.

Deswegen erschien es sinnvoll, am Krankengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin nachzuprüfen, ob Penicillin allein Gleichwertiges zu leisten vermag wie Penicillin in Kombinationen mit Fieberturen.

Der Zusammenstellung der eigenen Befunde und Auswertungen soll ein Überblick über alle geläufigen Therapieverfahren (unter Einschluss der älteren Behandlungsmethoden) vorangestellt werden.

2. Therapieformen der Neurolues

2.1. Die Quecksilberbehandlung

Jahrhundertlang wurde die Lues nur mit Quecksilber behandelt. Nach Einführung des Salvarsans - und später des Penicillins - wurde und wird es nur noch bei der Therapie der tertiären Lues verwendet.

Nach Verabreichung gebräuchlicher Dosen kann eine Speicherung des Quecksilbers im syphilitischen Gewebe nachgewiesen werden. Diese Mengen erreichen jedoch keine spirochäticide Wirkung. Bei den nachgewiesenen Konzentrationen ist nur mit einer Aktivierung des reticulo-endothelialen Systems zu rechnen (1). Deshalb wird das Quecksilber heute nur noch zur Vorbehandlung der Lues III, besonders der Gummen verwendet, um eine JARISCH-HERXHEIMER'sche Reaktion bei der nachfolgenden spezifischen Behandlung zu vermeiden.

Heute wird es fast ausschliesslich in Form der chronisch-intermittierenden Quecksilberschmierkur verabreicht. BOSTROEM (1) schlägt folgendes Kurschema vor: tägliche Einreibungen von je 4 g "Grauer Salbe" nach folgendem Plan:

- 1.Tag: Rechter Arm und rechte Brustseite
2. Tag: Linkes Bein
- 3.Tag: Rechte Rückenseite
- 4.Tag: Linker Arm und linke Brustseite
- 5.Tag: Rechtes Bein
- 6.Tag: Linke Rückenseite
- 7.Tag: Bad

Die Einreibungen sollen 20 Minuten dauern. Dieses Wochenschema wird fünfmal wiederholt, so dass die gesamte Kur 5 Wochen dauert. Die Quecksilberausscheidung im Harn kann als Indikator des vorhandenen diffundierbaren Quecksilbers angesehen werden. Die antisypilitische Wirksamkeit scheint von der Aufrechterhaltung einer ausreichenden Konzentration an diffundierbarem und dissoziierbarem Quecksilber abzuhängen (1).

Frühere Verabreichungsformen, wie die intravenöse und intramuskuläre Injektion von Quecksilberpräparaten und auch die Inhalation, werden nicht mehr angewandt. Wie man an der Quecksilberausscheidung im Urin ablesen kann, wird bei der intravenösen und intramuskulären Injektion keine höhere Konzentration erreicht. Quecksilberinjektionen haben ausserdem den Nachteil des lokalen Reizes, der sich in Entzündung, Nekrose und Abszess äussern kann.

Die wichtigsten Nebenwirkungen der Quecksilberbehandlung sind:

- a. Allgemeinerscheinungen
(Kachexie, rheumatische Erscheinungen usw.)
- b. Hauterscheinungen
(Exantheme, Erythema exsudativum multiforme, Purpura, Urticaria, angioneurotische Oedeme, Pruritus)
- c. Stomatitis
- d. Dysenterische Darmerkrankungen
- e. Schäden des Nervensystems
(vornehmlich nach Inhalation: z.B. Intentionstremor [Tremor mercurialis], Konzentrationsunfähigkeit, Schlaflosigkeit und nervöse Unruhe [Erethismus mercurialis])

Bei Quecksilbervergiftungen wird als Antidot BAL angewandt.

2.2. Die Jodbehandlung

Über die Wirksamkeit des Jods zur Behandlung der Lues gingen auch früher schon die Meinungen auseinander. GREENBAUM (zit.n.14, 64) stellte fest, dass Jod die späteren syphilitischen Erscheinungen gut beeinflusst, aber nicht die luische Infektion selbst beseitigt. Jod wirkt bindegewebslösend und granulationsgewebshemmend. GONGEROT (zit.in 14, 62) beobachtete, dass gummöse Infiltrate von Jod besser als von allen anderen Medikamenten beeinflusst werden. Er empfiehlt Jod zur Therapie aller Stadien der Lues, besonders bei infiltrierenden, ulcerösen und degenerativen Prozessen, sowie bei der Lues der Gelenke und des Magens. BRUCK (30) behauptet, dass im tertiären Stadium der Lues das Jodkalium das souveräne Mittel sei, das man als erstes Medikament sofort verabreichen sollte. Das in diesem Stadium der Lues auftretende Infiltrat mit seiner grossen Neigung zur Resorption soll sich nach der Jodbehandlung zurückbilden. Ebenso soll durch die Jodbehandlung das durch die Lues zerstörte Gewebe narbig ersetzt werden. Bei echten Hirngummen sind nach WEINGARTEN und BOSTROEM (1, 7) Jod und Quecksilber die Mittel der Wahl. Das Jod soll die spezifische Granulationsbildung hemmen. BERING (24) lässt die Therapie der Spätschäden mit einer Jodbehandlung beginnen, um die JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion bei der Salvarsanbehandlung zu vermeiden. Seitdem die Behandlung der Lues III mit Jod eingeleitet wurde, konnte BERING keine schweren cerebralen Schädigungen mehr feststellen.

Bei der Syphilis des Herzens und der Gefässe war Jod lange Zeit das Mittel der Wahl. Heute wird es bei der Artenlues im Sinne BERINGs benutzt.

Bei Tabesfällen mit ausgeprägten klinischen Erscheinungen fanden ALEXANDROVA und PANOV (zit.n. 14, 18) eine erhöhte Permeabilität der Blut-Liquorschranke für Jod. Das klinische Bild besserte sich, Sero- und Liquorreaktionen blieben jedoch unbeeinflusst. In der Kombination mit Kobratoxin soll Jod die lanzinierenden Schmerzen bei der Tabes günstig beeinflussen (7). Auch GROSSMAN (66, 67) empfiehlt die Jodbehandlung bei der Neurolues. Jodpräparate können intramuskulär, intravenös und oral verabfolgt werden. Am weitesten verbreitet ist die orale Verabreichung, da sie schmerzlos und gut verträglich ist. **Endojodin** wird bei Hirngummen intravenös gegeben, um dem drohenden Hirnödem entgegenzuwirken. Bei der intravenösen Gabe von Jodkalium können durch das Kaliumion folgende Vergiftungssymptome auftreten:

Pulsverlangsamung,
Blutdrucksenkung

und

diastolischer Herzstillstand.

Ausserdem werden nach Jodverabreichung toxische und allergische Hauterscheinungen beobachtet wie

Dermatitis herpetiformis,
Erythema exsudativum multiforme,
Purpura,
Urticaria,
Exantheme,
angioneurotische Ödeme

und

das Jododerm.

2.3. Die Wismutbehandlung

Wismut wurde vorwiegend in Form der kombinierten Neosalvarsan-Wismut-Kur verabreicht; es fand aber auch als nichtkombiniertes Medikament in der Therapie der Lues Verwendung.

Nach der herrschenden Meinung war Wismut in den kombinierten Kuren am wirkungsvollsten. Einzelne Autoren (34, 36, 104, 114) haben über sehr gute Ergebnisse mit Wismut allein berichtet. Nach ihren Beobachtungen sollen die Behandlungsergebnisse durchaus dem Vergleich mit denen nach kombinierten Kuren standhalten. Wegen der guten Ergebnisse und der geringen Nebenwirkungen wurde es von diesen Autoren der kombinierten Behandlung vorgezogen.

Weitaus kritischer hat WEISSENBACH (zit.in 13, 125) die Erfolge des unkombiniert verabreichten Wismuts beurteilt. Für diese Art der Therapie sah er nur dann eine Indikation, wenn Salvarsanresistenz bestand, wenn nach Arsenobenzoltherapie Rezidive auftraten und wenn Arsenobenzol nicht vertragen wurde.

Wismut wurde zur Behandlung der Frühluës, der Lues congenita, der Präventivbehandlung in der Gravidität, zur Prophylaxe bei H.w.G.-Personen und zur Therapie der Neurolues verwendet.

Die Durchlässigkeit der Blut-Liquor-Schranke für Wismut wird unterschiedlich beurteilt. SAEMUNDSSON (zit.n.14,106) konnte Wismut nur bei Beteiligung der Meningen am einzelnen Krankheitsprozess im Liquor nachweisen. FRAULINI (zit.n.14, 56) konnte schon nach einer Injektion Wismut im Liquor nachweisen. Anderen Autoren (37, 71) gelang der Wismutnachweis erst nach längerer Behandlung. Im Experiment beim Kaninchen war es STROBEL (zit.n.14, 120) auch nach grossen Wismutdosen nicht möglich, dieses Mittel im Kaninchenhirn nachzuweisen. Von CIAMPI (38) wurde deshalb Wismut intralumbal injiziert. Bei dieser

Applikationsart waren leichte Temperaturerhöhungen und meningeale Reizerscheinungen die einzigen Nebenwirkungen.

FRAULINI (zit.n.14, 56) erreichte mit Wismut gute Remissionen bei Progressiver Paralyse, Tabes und Lues cerebri. Einen Rückgang der Sero- und Liquorreaktionen konnte er nicht beobachten. Dagegen fand RIQUIER (103) bei der Taboparalyse geringgradige klinische und serologische Besserung, bei der Progressiven Paralyse gute Remissionen und bei der Tabes teilweise klinische und serologische Besserungen. CIAMPI (38) berichtete über gute Therapieerfolge bei initialer Tabes und bei der luischen Meningitis. Die Liquorreaktionen wurden kaum beeinflusst. Oft wurden Malariakuren mit Wismutinjektionen kombiniert, da Wismut im Gegensatz zu Salvarsan und Quecksilber das Fieber nicht beeinflusst.

Wismut wurde vorwiegend intramuskulär injiziert. Selten wurde es intravenös oder oral gegeben. Die orale Wirksamkeit wurde immer wieder in Frage gestellt, da es im Magen zur Bildung von Wismutchlorid kommt, das nur im Säureüberschuss wieder löslich ist und im Magen-Darmtrakt daher nur in seltenen Fällen resorbiert werden kann. Verwendet wurden wasserlösliche und öllösliche Wismutsalze. Bei den wasserlöslichen Salzen tritt schnell eine Wirkung ein; die öllöslichen Wismutverbindungen wirken langsamer, zeigen aber eine besonders starke Wirksamkeit.

Hinsichtlich seiner Nebenwirkungen ist Wismut wesentlich ungefährlicher als Salvarsan. Dennoch ist es in Einzelfällen zu tödlichen Komplikationen gekommen (82, 83). ARETZ (20) sah einen Todesfall durch anaphylaktischen Schock. Von LEFF (89) wurden die Symptome der chronischen Wismutvergiftung beschrieben.

Er beobachtete 12 Fälle, die alle an einer Urämie verstarben.

Wismutschäden wurden besonders häufig als Dermatitis, Erythrodermien, Exantheme und Purpura beobachtet. Besonders unangenehm ist die Wismutstomatitis, die einmal von der zugeführten Menge des Metalls zum anderen vom Zustand der Zähne und der Mundpflege abhängig ist. TARALRUD (120) beschreibt die Wismutstomatitis bei 57 % von 484 Patienten. Auch Nierenschäden können vorkommen.

Seltene Nebenwirkungen sind der toxische Wismutikterus, Knochenschäden (Osteoporose nach sehr hohen Wismutgaben), toxische Nervenschädigungen, Blutbildveränderungen (basophile Tüpfelungen der Erythrocyten), Allgemeinbeeinträchtigungen wie die "Wismutgrippe" und Asthenie. Gelegentlich wurden lokale Schäden wie die arterielle Wismutembolie und lividoartige Dermatitis, lokale Nervenschäden, Wismutabszesse und eine sklerosierende Myositis beschrieben.

2.4. Die Salvarsanbehandlung

1905 entdeckten SCHAUDIN und HOFFMANN mit der *Spirochaeta pallida* den Erreger der Syphilis. Damit bahnte sich eine völlig neue Entwicklung in der Therapie der Syphilis an, da man jetzt wesentlich systematischer nach wirksamen Therapieprinzipien suchen konnte. Das Ziel von EHRLICH war eine "Therapia magna sterilans". Er wollte ein Medikament entwickeln, das bei kleinstem therapeutischem Risiko in kürzester Zeit die Erreger vernichtete.

EHRLICH fand das Salvarsan, das jedoch seinen eigenen Anforderungen hinsichtlich der Verabreichungsdauer und des therapeutischen Risikos nicht entsprach.

In Tierversuchen wurde bewiesen, dass das Salvarsan in kurzer Zeit die Treponemen vernichtete. Aus dem Kaninchenschanker waren nach Salvarsangaben keine Treponemen mehr nachweisbar.

Salvarsan bereitete Schwierigkeiten in der Applikationsweise. Die intramuskulären Injektionen führten zu Nekrosen und Entzündungen an der Injektionsstelle. Bei intravenöser Verabreichung dauerte die Wirkung nur kurze Zeit an. Die Injektionen konnten nicht in beliebigen und therapeutisch notwendigen Abständen wiederholt werden, da die Arsenverbindung Salvarsan sehr toxisch ist. Deshalb wich man auf chronisch-intermittierende Behandlungen aus, deren Basismedikament Quecksilber und später das Wismut waren.

Die lokale Unverträglichkeit und die Toxizität regte die Forschung an, nach besser verträglichen Arsenpräparaten zu suchen. In den Forschungslaboren der Firma HOECHST AG. wurde das Neosalvarsan (Neoarsphenamin) entwickelt, das bald das gebräuchlichste Arsenpräparat wurde.

Das Mapharsen (Arsenoxyd) wurde besonders häufig in den USA verwendet. Das Mapharsen wirkt fünfzehnmal stärker als das Neosalvarsan, ist aber auch wesentlich toxischer. Trotzdem wurden - wie vergleichende Statistiken der US-Marine zeigen - weniger Todesfälle während der Behandlung beobachtet, weil dieses Medikament in genau überwachten Kurzkuren in nur wenigen Behandlungszentren verabreicht wurde.

Myosalvarsan und Solusalvarsan wurden nur bei Unverträglichkeit von Neosalvarsan gegeben, da sie zwar besser verträglich, jedoch nicht so wirksam waren.

Ausgezeichnete therapeutische Wirksamkeit, die dem Neo-Salvarsan und Penicillin mindestens gleichwertig sein soll, fand sich bei dem 1938 von der Firma HOECHST AG entwickelten, sehr gut verträglichen SPIROTRYPAN (116). Das Spirocid ermöglichte Arsengaben per os. Das war besonders wichtig bei der Therapie lueskranker Kinder. In der Wirksamkeit ist Spirocid dem Neo-Salvarsan sicher unterlegen.

Für die Neosalvarsantherapie und die Behandlung mit anderen Arsenpräparaten wurden verschiedene Kur-Schemen entwickelt. In Deutschland wurde das von E.HOFFMANN entwickelte "Bonner-Kurensystem" angewandt (74). Eine Kur dauerte fünf manchmal auch sechs Wochen. Zweimal wöchentlich wurden am Tage der Neosalvarsan-i.v.-Gabe (0,6 beim Mann, 0,45 g bei der Frau) 1,5 g Wismut i.m. (1,25 g bei der Frau) verabreicht.

Bei seronegativer Lues I begnügte man sich häufig mit einer Kur, bei seropositiver Lues I und II wurden zwei Kuren durchgeführt. Für die Lues I werden Kontrollen für mindestens zwei Jahre empfohlen; bei Patienten mit einer Lues II hielt man Nachuntersuchungen über einen Zeitraum von fünf Jahren für notwendig.

In Nordamerika trat man für die alternierende Dauerbehandlung ein. Gleichzeitige Gabe von Arsenverbindungen und Schwermetallen wurden vermieden. Ein Standardschema war die sogenannte 30-60-03 Kur, d.h. 30 Arseninjektionen, 60 Wismutinjektionen und 3 Jahre Nachbeobachtungszeit.

Vor und während des zweiten Weltkrieges wurden in den USA 5-Tagekuren mit Mapharsen durchgeführt. Mittels Infusionen wurden an fünf aufeinanderfolgenden Tagen 1,2 g Mapharsen verabreicht (90).

In den angelsächsischen Ländern wurden alternierende Behandlungen durchgeführt und gleichzeitige Gaben von Quecksilber oder Wismut und Salvarsan vermieden. Eine Kur dauerte ein Jahr (100). Die Dosierung lag - wie PADGET bewiesen hat - oft unter der wirksamen Minimaldosis. Viele Patienten brachten nicht einmal die Geduld für eine Behandlung nach dem "Bonner-Kurensystem" auf. Diese nicht ausreichend behandelten Patienten erkrankten etwa zehnmal so häufig an den Spätfolgen der Lues wie ausreichend behandelte Patienten (33). Nach ausreichend mit Salvarsan behandelter Frühlues erkrankten nur 4,5 % der Patienten an den Spätfolgen der Lues. BRUNSGARD (27) gibt für nicht spezifisch behandelte Luetiker eine Erkrankungsziffer an den Spätfolgen von 3,68 % an.

Ein anderer Teil der Patienten entzog sich der Behandlung wegen der unangenehmen Begleiterscheinungen und Nebenwirkungen.

Als Nebenwirkungen der Arsenbehandlungen sind anzuführen:

- a) unangenehme lokale Reizerscheinungen;
- b) Übelkeit und allgemeine Abgeschlagenheit;
- c) die Salvarsandermatitis;
- d) eine Agranulocytose
(bei Frauen dreimal häufiger als bei Männern);
- e) der Salvarsanikterus und eine akute gelbe Leberatrophie
(JAHNEL führte diesen Ikterus nicht auf eine leberzellschädigende Wirkung des Salvarsans zurück, sondern auf eine durch Spritzen übertragene Serumhepatitis; 77);
- f) die Salvarsanencephalitis, die histologisch durch kapillare Blutungen in der Marksubstanz und durch ein starkes Hirnödem zu erkennen war (25).

Im Gefolge der Salvarsantherapie wurden ausserdem gehäuft Meningitiden des Sekundärstadiums beobachtet. Das soll eine Folge der Unterdosierung des Salvarsans gewesen sein (1).

Über die Verteilung und Wirkungsweise des Salvarsans im Körper ist bis heute nur wenig bekannt. Man nimmt an, dass die SH-Gruppen von Thiofermenten besetzt werden und damit ein Redoxsystem blockiert wird.

"Zwar kennen wir die Spaltprodukte, die bei der Ablagerung und Ausscheidung festgestellt werden können; wir wissen auch, dass die oxydative Auflösung der As-As-Doppelbildung zu der besonders wirksamen Salvarsanbase führt. Wir wissen etwas, aber nicht alles über seine Verteilung im Organismus, das destruktive Moment, wie EHRLICH es genannt hat, seine schnellen Ausscheidungsverhältnisse, den Übergang in den Liquor, die Haftung in Körperzellen und Häufung in bestimmten Organen, um nur diese anzudeuten (111)".

Die Erfolge der ausreichenden Salvarsanbehandlung der Lues I und II waren imponierend. Nach BURCKKARDT (30) kam es nur bei 4,5 % der Patienten zu Spätfolgen der Lues. Zur Therapie der Neurolues wurde Salvarsan sehr viel weniger gegeben, da man nur geringe oder keine günstige Beeinflussung gesehen hatte (5). Verwendet wurde es noch am ehesten bei der luischen Meningitis im Anschluss an eine Schmierkur (3, 102). Wenn es sich um besonders hartnäckige Fälle einer luischen Meningitis handelte, wurde eine Malariakur durchgeführt, um unmittelbar anschliessend eine weitere Salvarsankur zu machen.

Günstige Ergebnisse bei der Therapie der Neurolues sah man unter Spirocid. Das fünfwertige Arsenpräparat soll die Blut- und Liquorschranke besser passieren als dreiwertige Arsenpräparate. - Man behandelt mit 6 ccm Spirotrypan zwei- bis dreimal wöchentlich bis zur Gesamtdosis von 100 - 120 ccm.

In der Kombination mit künstlichem Fieber wurden bei der Spirotrypanbehandlung in 60 % der Fälle gute Resultate mitgeteilt (75, 116, 121). - Bei den Therapie-Erfolgen handelte es sich in erster Linie um subjektive Besserungen. Serologische Remissionen konnten kaum beobachtet werden. So sind die Therapie-Resultate letztlich als nicht sehr befriedigend zu bezeichnen. Bei der Tabes dorsalis sind Arsenpräparate wegen der Gefahr der Opticusschädigung mit grosser Vorsicht anzuwenden. Bei bestehender Opticus-atrophie sind sie absolut kontraindiziert (7).

In seinem Festvortrag 1958 zu HOFFMANN's 80.Geburtstag hat SCHREUS (111) bedauert, dass die Salvarsantherapie der Lues so in den Hintergrund gerückt ist. Auf der einen Seite waren die Erfolge der Salvarsanbehandlung der frühen Lues überzeugend. Man hatte seiner Meinung nach die Entwicklung wenig toxischer Arsenpräparate weiter betreiben müssen, denn die Wirkungsweise des Salvarsans ist auch heute noch viel zu wenig erforscht worden.

2.5. Die Fieberbehandlung

Schon HIPPOKRATES und GALENUS berichteten über Heilungen von Psychosen nach fieberhaften Erkrankungen. Im vorigen Jahrhundert waren immer wieder günstige Verläufe von Psychosen nach hochfieberhaften Infektionskrankheiten beobachtet worden. - Die weitere Forschung auf diesem Gebiet wurde durch eine Arbeit WAGNER von JAUREGG's 1887 "Über die Einwirkung fieberhafter Erkrankungen auf Psychosen" angeregt.

2.5.1. Die Malariabehandlung

WAGNER von JAUREGG erzeugte mit Tuberkulin Fieber zur Therapie Geisteskranker. Im Rahmen dieser Untersuchungen konnte er mit Quecksilber und Tuberkulin gute Remissionen bei Patienten mit Progressiver Paralyse beobachten. Später behandelte er in den Jahren

1917 - 1925 ein grosses Patientengut, das an Progressiver Paralyse erkrankt war, durch Überimpfung von Malaria tertiana. Die Erfolge dieser Therapie waren so überzeugend, dass sie bald von vielen Kliniken übernommen wurden.

Bis zu diesem Zeitpunkt galt die Progressive Paralyse als unheilbar. Auch die Salvarsantherapie hatte wenig an dieser Überzeugung geändert, denn eine günstige Beeinflussung der Progressiven Paralyse nach Salvarsantherapie war nur selten beobachtet worden (5).

Über seine Erfahrungen mit der Malariatherapie berichtete GERSTMANN 1925 in seiner Monographie "Die Malaria-behandlung der Progressiven Paralyse". Ein Rückgang der Demenz und Wiedererlangung der Arbeitskraft war zuvor noch bei keiner Behandlung der Progressiven Paralyse erzielt worden. Juvenile Paralyse und Paralytiker in hohem Lebensalter erwiesen sich allerdings auch gegenüber der Malariatherapie als refraktär.

Wegen der günstigen sozialen und psychischen Remissionen wird vielerorts auch heute noch in der Penicillinära die Malariabehandlung vorgezogen. Malariafieberkuren werden vor allem noch in der Wiener Klinik als optimales Mittel zur Behandlung der Progressiven Paralyse angesehen.

Die Malariaüberimpfung wird vorwiegend mit dem Malaria-tertiana-Stamm ausgeführt. Tropica-Infektionen haben einen schwereren Verlauf und sind Chinin-resistent. Man impft vorwiegend intravenös, seltener intramuskulär und subcutan. Bei intravenöser Injektion blutgruppen-gleichen Blutes geht die Impfung am besten an.

Die Zeit von der Impfung bis zum 1. Malariaanfall dauert durchschnittlich 5-10 Tage. Oft gehen den

eigentlichen Malariaanfällen Tage mit subfebrilen Temperaturen voraus. Es wird daher nur die Temperaturerhöhung gewertet, die mit Schüttelfrost beginnt, mindestens eine Temperatur von 39° C erreicht und mit Schweissausbruch endet. Der Patient soll 8-10 Fieberzacken durchmachen, sofern sich nicht schwere Unverträglichkeitsreaktionen (wie rascher Kräfteverfall, bedrohliche Herzsensationen, hartnäckiges Erbrechen, profuse Durchfälle) einstellen.

Bei Zwischenfällen, wie nach Erreichen der erforderlichen Anzahl von Fieberzacken kann die Impfmalaria durch Chinin unterbrochen werden.

Die gute Beeinflussbarkeit der Impfmalaria durch Chinin unterscheidet sich günstig von der auf natürlichem Wege übertragenen Malaria- Schon nach Gaben von je 1 g an zwei nacheinanderfolgenden Tagen intramuskulär und am 3.Tag von 0,5 g per os werden die Patienten völlig fieber- und parasitenfrei. Zum Abbruch der Malaria-Kur empfiehlt WEINGARTEN (7) orale Gaben von insgesamt 5 g Chinin innerhalb einer Woche. Von deutschen Autoren (86) wird die Malariafieberkur mit Santochin und Resochin unterbrochen. Man gibt 10 Tabletten zu 0,25 innerhalb eines Tages.

Kontraindikationen zur Malariatherapie sind schwere chronische Erkrankungen wie chronische Nephritis, Coronarsklerose, Lebercirrhose und schwere dekompensierte Herzleiden. Mesoartitis und kompensierte Klappenfehler gelten nicht als Kontraindikationen (7).

Adipöse und asthenische Patienten müssen während der Kur besonders gut überwacht werden. Bei schwächlichen Patienten empfiehlt WEINGARTEN, die Malariakur in zwei Abschnitten durchzuführen. Eine zeitweise Unterbrechung der Kur erreicht man, wenn man dem Patienten nach der 4.Zacke 0,5 g Chinin verabreicht. Dadurch

entsteht bis zur nächsten Fieberzacke eine 6-8 wöchige Pause, in der sich der Patient erholen kann.

Die Malariakur bewirkt durch Fieberzacken von 39° - 41° C eine Abtötung der Spirochäten. Man nimmt eine vermehrte ACTH-Ausschüttung durch den Stress der Malariainfektion an. Durch die ACTH-Ausschüttung wird das RES aktiviert und damit der Körper gegenüber der Spirochäta pallida aus der Anergie in eine positive Reaktionslage gebracht. In diesem Zusammenhang diskutiert man die Möglichkeit, dass es nach der Umstimmung des Organismus zur Bildung spezifischer, gegen die Lues gerichteter Antikörper kommt (31, 128).

Histologische Untersuchungen während und nach Malariakuren sind für die Wirksamkeit der Fieberbehandlung beweisend. Während der Kur wird bei Progressiver Paralyse eine Zunahme der infiltrativen Prozesse an Gefässen und Meningen beobachtet. Nach der Behandlung bilden sich die Infiltrationen langsam zurück, so dass das histologische Bild schliesslich dem einer Gefässlues ähnelt. Auch totale Rückbildung der Infiltrate ist beobachtet worden. Am Ganglienzellschwund kann aber auch die Malariatherapie nichts ändern.

Die Sanierung des Liquors bei der Malariatherapie geht annähernd mit der klinischen Remission parallel. Die Liquorsanierung beginnt mit einer Abnahme der Zellzahl, dann folgt der Rückgang des Gesamteiweisses und der Globuline. Die Kolloidreaktionen und serologischen Flockungs- und Komplementbindungsreaktionen bleiben dagegen am

längsten positiv. Die Liquorsanierung wird nicht nach absoluten Werten beurteilt, sondern nach der Rückbildungstendenz.

Besonders gefürchtet sind während der Malaria-therapie Herz- und Kreislaufkomplikationen. Bei kompensierter Herzinsuffizienz wird der Patient digitalisiert, damit sein Herz während der vermehrten Belastung durch das Fieber nicht dekom-pensiert. Zur Stützung des Kreislaufs wird während der Fieberanfälle Cardiazol-Strychnin gegeben, um einen Kreislaufkollaps zu verhindern.

Während der Malariakur kann es zu psychischen Störungen kommen. GERSTMANN hat in seiner Mono-graphie "Über die Malariabehandlung" unterschieden:

- a) die deliranten und amentuellen Reaktionen
- b) sukzessive Umwandlung in halluzinatorische, paranoide und katatoniforme Zustandsbilder.

Die unter a) genannten Reaktionen sind in der Regel nur Episoden. Die Dauer der halluzinatorischen, paranoiden und katatoniformen Zustandsbilder ist inkonstant. Manchmal bleiben sie als Defektheilung immer bestehen.

2.5.2. Andere fiebererzeugende Therapeutika

Da die Malariatherapie wegen ihrer zahlreichen Nebenwirkungen und Komplikationen immer wieder kritisiert wurde, suchte man weiter nach ungefähr-licheren Mitteln zur Erzeugung eines therapeutischen Fiebers. BOETERS (28) hat unter 300 Fällen nach Malaria-Therapie eine Mortalitätsziffer von 19 % errechnet. Nach seiner Ansicht sind etwa 10 % ur-sächlich auf die Malariatherapie zurückzuführen.

Viel angewendet wird die von KAUDERS (84) entwickelte Pyriferkur. Pyrifer ist eine Vakzine eines apathogenen Colistammes, der aus Milch gewonnen wird. Man beginnt mit 50 E am 1.Tag, jeden 2.Tag wird die Dosis verdoppelt. Neben Pyrifer wurden andere lebende oder abgetötete, nicht pathogene Keime verwendet (Thyphus, Lepravakzine, Tuberkulin). - In den USA erzeugte man durch physikalische Methoden wie heiße Bäder, Diathermie und Kurzwellenbestrahlung Temperaturen bis zu 41° C. Besonders gute Resultate bekam man bei der Diathermiebehandlung (107). Todesfälle wurden nicht beobachtet; dennoch waren die Erfolgsquoten etwa so hoch wie bei der Malaria-behandlung. Als häufigste Komplikation der Diathermiebehandlung wurden Verbrennungen an der Crista ilica beobachtet. Einige Patienten litten unter Erbrechen. Ein Nachteil der Diathermiebehandlung ist es, dass sie zu teuer ist. -

Auch ARENTZEN (19) berichtet über gute Erfolge der physikalischen Fieberbehandlung. Er vergleicht drei Patientengruppen. 58 Patienten wurden nur mit Temperaturerhöhung, 119 wurden einer kombinierten Penicillin-Fieberbehandlung und 20 einer alleinigen Penicillintherapie unterzogen. Er kommt zu dem Schluss, dass die alleinige Fiebertherapie ebenso gute Resultate bringt wie die anderen Therapieformen.

2.6. Die Penicillinbehandlung

Wie schon in der Einleitung erwähnt wurde, fand das Penicillin als spezifisches antiluisches Medikament in Amerika begeisterte Aufnahme. Dieses neue Antibiotikum ermöglichte Kurzkuren ohne das therapeutische Risiko, das man bei den Marpharsen-Infusionskuren auf sich genommen hatte.

2.6.1. Verschiedene Penicilline

Als besonders wirksam erwies sich bald das in Reindarstellung gewonnene Penicillin G, das durch intramuskuläre Injektionen verabreicht wurde. Man hatte schon sehr früh im Tierexperiment festgestellt, dass zur Beseitigung der Treponemen eine Minimalkonzentration von Penicillin im Blut aufrecht erhalten werden musste. Als minimal erforderliche therapeutische Konzentration wird ein Penicillin-gehalt von 0,03 E/ml Serum angesehen. Das Penicillin G machte daher dreistündliche Einspritzungen notwendig, so dass in 10 Tagen etwa 80 Injektionen verabreicht werden mussten.

Wesentliche Erleichterung für den Patienten brachte die Entwicklung von schwerlöslichen Penicillinsalzen wie das Procainpenicillin G. Dieses Penicillinsalz ermöglichte bei ausreichender Dosierung täglich einmalige Injektionen.

2.6.2. Behandlung der Frühluës

1. D o s i e r u n g e n

War man sich auch über die Applikation des Penicillins in Form intramuskulärer Injektio-

nen einig, so gingen doch die Meinungen über die alleinige Penicillinbehandlung und über die notwendige Dosis weit auseinander.

Penicillin allein wurde in den USA schon kurz nach seiner Entdeckung zur Behandlung der Frühlues verwendet. In Europa dagegen wurde das Penicillin nur in die bewährten chronisch-intermittierenden Kuren miteingebaut (26, 27, 35, 96). Zudem glaubte man nicht, die durch Jahrzehnte bestätigten Erfolge der Neosalvarsan-Wismutkuren mit den augenblicklichen Remissionen der Lues I und Lues II nach Penicillinkuren vergleichen zu können (122). Als aber immer häufiger über Erfolge der alleinigen Penicillinbehandlung berichtet wurde (2, 10, 50, 51, 58), verliess man auch in Europa die Kombinationsbehandlung mehr und mehr. Insoweit stimmen jetzt fast alle Autoren überein; hinsichtlich der notwendigen Dosierungen gehen die Ansichten bis heute aber immer noch auseinander.

So empfiehlt DÖLLKEN (50,51) zur Behandlung der Frühlues zwei Penicillinkuren zu je 12 Mega in 4-5wöchigem Abstand. BURCKHARDT (2) hält eine Penicillinkur mit 15 Mega E im allgemeinen für ausreichend. LUGER (9) hat aus der Literatur 132 verschiedene Kuren-schemen gesammelt, die in ihren Gesamtdosen zwischen 1,2 und 15 Mega E schwanken. In den USA wird die Frühsyphilis mit 4,8 bis 6 Mega E eines Depotpenicillins innerhalb von 10 Tagen im Sinne der antisypilitischen Schnellkur behandelt. Diese Dosierung wurde von der WHO aufgegriffen und empfohlen. Sie hat sich in den letzten Jahren an vielen deutschen Kliniken

durchgesetzt, obwohl KIMMIG (87) 1966 noch 5 Kuren zu je 12 Mega E empfahl. GREITHER (65) und SCHIRREN (111) halten zur ausreichenden Behandlung einer Fröh-syphilis eine Kur von mindestens 12-15 Mega E eines Depotpenicillins für erforderlich.

2. E r f o l g e

Die antiluische Wirkung des Penicillins wurde im Tierexperiment (Kaninchenschanker) bewiesen. Es gibt kein Antiluikum, unter dem die nachweisbaren Treponemen schneller geschwunden wären (4). FELKE und MOORE (4,97) geben nach einer Penicillinkur bei der Fröh-syphilis Erfolgsquoten von 80 - 85 % an. Etwa 20 % der Behandelten mussten wieder behandelt werden, gegenüber einer Zahl von 10 % Misserfolgen bei den chronisch-intermittierenden Salvarsankuren. Für den hohen Prozentsatz an Misserfolgen nach einer Penicillinkur werden neben Unterdosierung (weniger als 2,4 Mega) und zu kurze Behandlungsdauer (weniger als 8 Tage) folgende Gründe diskutiert (4, 9, 97):

- a) unterschiedlich hohe Penicillingewebskonzentrationen in befallenen Geweben,
- b) verschiedene unterschiedlich penicillinempfindliche Stämme der *Spirochäta pallida*,
- c) Penicillinempfindlichkeit nur der in aktiver Teilungsphase befindlichen Treponemen,
- d) stark schwankende Serumkonzentrationen bei der Anwendung von wasserlöslichen Penicillinen,
- e) fehlende Differenzierungsmöglichkeit zwischen Reinfektionen und Rezidiven(s.2,6,4)

Blieb die erste Penicillinkur aus einem der oben erwähnten Gründe erfolglos, so ist eine zweite oder dritte Penicillinkur anzuschliessen. Die Patienten, die sich damit erneut einer Penicillinkur unterziehen müssen, bleiben nach der wiederholten Behandlung ebenso symptomfrei wie Patienten mit nur einer Penicillinkur (4).

Im Gegensatz zu den chronisch-intermittierenden Kuren mit Arsen und Bismogenol in der Frühphase scheinen durch Penicillin spätluische Erkrankungen vermieden werden zu können (4, 69, 112). Dagegen wurden nach ausreichend mit Wismut und Salvarsan behandelter Frühluies 4,5 % der Behandelten von spätluischen Erkrankungen befallen (33).

3. E r f o l g s k r i t e r i e n .

Ein Kriterium für den Heilungserfolg ist das "Negativwerden" oder "Negativbleiben" der Seroreaktionen nach verabfolgter Behandlung. Für den Zeitabschnitt nach der Behandlung bis zum "Negativwerden" der Seroreaktionen wird die Dauer der Infektion verantwortlich gemacht. Bei der Syphilis der Sekundärperiode ist demnach ~~ein~~ mit einem längeren Zeitraum bis zum "Negativwerden" der Seroreaktionen zu rechnen als bei einer seropositiven Lues I (57, 97). Vierteljährliche Serumkontrollen mit quantitativer Auswertung werden gefordert (65). Am Ende des 2. Jahres erfolgt eine Liquorkontrolle, die nur dann nicht erforderlich ist, wenn der Nelson-Test im Blut negativ ist (4). Für die Beurteilung einer sicheren Ausheilung werden neben vorausgegangenen Serumkontrollen die Liquorkontrollen und

eingehende neurologische, internistische, ophthalmologische und röntgenologische Untersuchungen gefordert (65). Der endgültige Behandlungserfolg wird am eindrucksvollsten durch das Nichtauftreten einer tertiären oder quartären Lues über Jahrzehnte hinaus dokumentiert.

2.6.3. Behandlung der Neurolues und anderer spät-luischer Erkrankungsformen

1. Kurzer historischer Überblick über die Penicillintherapie der Neurolues

MAHONEY, ARNOLD und HARRIES berichteten 1945 über die Penicillinbehandlung der verschiedenen Formen der Neurolues. Besonders günstig waren die Therapieerfolge bei "asymptomatischer Neurolues". Dieser Begriff ist im deutschen Schrifttum nicht bekannt. Er wird in den USA gebraucht, wenn nach früh-luischer Erkrankung bei routinemässigen Liquorkontrollen positive Liquorreaktionen bei fehlender neurologischer Symptomatik festgestellt werden. Anfang der fünfziger Jahre konnte sich in den USA die alleinige Penicillintherapie der Neurolues nach den Untersuchungen von DATNER und HAHN durchsetzen. In Europa wird seit 1960 die Neurolues vorwiegend mit Penicillin allein behandelt. Allerdings wird auch heute noch in einigen Kliniken, besonders in der Wiener Klinik, die Malariatherapie bei der Progressiven Paralyse bevorzugt angewendet.

2. D o s i e r u n g e n .

Auch bei der Penicillintherapie der Neuro-
lues ergibt eine länger ausgedehnte Behand-
lung bessere Resultate als kurzdauernde
Behandlungen (60, 92, 94). Eine relativ
lange Einwirkungsdauer niedriger Konzen-
trationen ist wirkungsvoller als relativ
kurze Einwirkungsdauer hoher Konzentrationen.
Bei Einzeldosen von 25 Mega E. an einem Tag
war Penicillin im Liquor nachweisbar. Trotz-
dem waren diese Einzeldosen ohne thera-
peutischen Effekt.

In den USA werden Dosen zwischen 6 und
20 Mega E. je nach Krankheitsbild der
Neurolues gegeben. Die Behandlungsdauer soll
von einem Minimum von 10 Tagen bis zu einem
Maximum von 20 Tagen oder mehr reichen.
Andere amerikanische Autoren sehen eine
Dosis von 6 Mega E. eines Depotpenicillins
als ausreichend an (44, 45, 46, 69, 70, 118).
Mit dieser Dosis soll auch die für die
Spätlues ausreichende Serumkonzentration
von 0,03 E./ml gewährleistet werden (112).
In Deutschland werden höhere Dosen verwendet:
15 - 25 Mega E. eines Depotpenicillins inner-
halb von 15-25 Tagen (21); 15 Mega E. bei
Tagesdosen von 1 Mega E. (125, 126, 127),
30 Mega E. bei täglichen Dosen von 3 mal
400 000 E. Aquacillin (48).

3. A p p l i k a t i o n s a r t e n

Neben den intramuskulären Injektionen wurde
bei der Neurolues Penicillin auch intralumbal
appliziert. Die intralumbale Injektion wird

heute aber kaum noch angewendet, da dabei sowohl toxische als auch vermehrt HERX-HEIMER'sche Reaktionen beobachtet wurden (39, 98). Zudem war das Therapieergebnis nicht besser als nach intramuskulärer Injektion (7). ORITZ (zit.nach 7; 99) bewies im Tierexperiment die starke Toxizität intrathekalen Injektionen. Bei Hunden wirkten Dosen von 500 E./kg Körpergewicht tödlich.

4. E r f o l g e

Über gute Erfolge nach Penicillintherapie bei allen Formen der Neurolyues berichten DATTNER, HAHN, GUMPESBERGER, SCHEID, MIESCHER und BRENN (13, 42, 43, 45, 46, 68, 69, 70, 94). Dagegen kam GAMMON (60) bei der Tabes dorsalis nach Penicillintherapie zu schlechteren Ergebnissen als bei der Progressiven Paralyse und der Lues cerebrospinalis. DEGKWITZ, CURTIS und WEINGARTEN (7, 40, 47) sahen bei der Progressiven Paralyse nach Penicillintherapie schlechtere Ergebnisse als bei der Tabes dorsalis und der Lues cerebrospinalis. Sie berichten bei der Progressiven Paralyse nach kombinierter Penicillin-Fiebertherapie über bessere Resultate als nach alleiniger Penicillintherapie. - Bei der Progressiven Paralyse sollen die Behandlungsergebnisse neben der gewählten Therapieform von der Art der Psychose abhängig sein (88). Die besten Erfolge sah man bei den affektiven Formen;

gute Remissionen wurden auch noch bei den rein dementen und den schizophrenie-ähnlichen Formen beschrieben. Autoptische Untersuchungen nach Penicillinikuren beweisen, dass nicht nur die Liquorveränderungen und die klinische Symptomatik zurückgehen, sondern auch entzündliche Veränderungen im ZNS (59). Nach HAHN und ROSE (70, 105) besteht eine direkte Abhängigkeit des Therapieerfolges von der Zeit, die vom Ausbruch der Neurolyues bis zu ihrer Behandlung vergeht; der Therapieerfolg ist nach Ansicht von HAHN (70) nicht vom Alter und vom Geschlecht abhängig. JECH (79) beschreibt bei seinem Krankengut schlechtere Ergebnisse nach längeren Latenzzeiten. Die Latenzzeit ist die Zeit, die zwischen der frühluischen Infektion bis zum Ausbruch der spätluischen Erkrankung vergeht.

5. K r i t e r i e n d e s T h e r a p i e - e r f o l g e s

Der Erfolg nach der Behandlung der Neurolyues wird nach verschiedenen Erfolgskriterien bemessen. Für DATNER ist allein die Liquorsanierung das Kriterium für den Therapieerfolg. Er begründet seine Ansicht durch folgende Thesen:

- a) "Die klinischen Erscheinungen bei der Beurteilung therapeutischer Ergebnisse können irreführend sein, da einerseits die Besserung des klinischen Zustandes nur vorübergehend sein kann, andererseits aber auch eine Heilung mit Defekt eintreten kann.

- b) Der Blutbefund bei der Neurosyphilis spielt überhaupt keine Rolle, da er einerseits dauernd negativ sein kann bei positivem Liquorbefund und auf der anderen Seite dauernd positiv bei negativem Liquor. Es ist der Liquorbefund, der von ausschlaggebender Bedeutung ist." (44)

Andere Autoren (7, 17, 23, 40, 41, 69, 70, 112) meinen, dass ein so wichtiges Krankheitsbild wie die Neurolues nicht allein nach der Aktivität des Liquors zu beurteilen ist, sondern dass dabei die klinische Symptomatik mit berücksichtigt werden muss. Als Gegenargument führen sie an, dass trotz Aktivität der neuroluischen Prozesse, vorwiegend bei den chronischen Krankheitsbildern, kein positiver und entzündlicher Liquorbefund bestehen muss. So werden besonders bei den chronisch degenerativen Prozessen der Tabes dorsalis und der Lues cerebrospinalis häufig negative Liquorbefunde, ja sogar ein negativer TPI-Test beschrieben (6, 53, 109). Bei diesen, aber nicht nur bei diesen, können allein klinische Verlaufsbeobachtungen Aufschluss über die Progredienz oder den Stillstand des Leidens geben.

6. Interpretation des Wirkungsmodus

Der Wirkungsmechanismus des Penicillins bei der Behandlung der Neurolues ist bisher ungelöst, da die Diffusion in den Liquor bei üblicher Dosierung ungenügend ist. ~~Bei den~~ Die

bei der Neurolues vorwiegend angewandte Dosis von 1 Mega/die ist Penicillin nicht in treponemizider Konzentration nachweisbar; erst bei intramuskulärer Applikation von 4 Mega E. ist Penicillin G für die Dauer von einer Stunde in einer Konzentration von 0,02-0,04 IE/ccm Liquor nachzuweisen (16). Treponemizide Konzentrationen im Liquor werden mit den heute vorwiegend applizierten Penicillindosen nicht erreicht; trotzdem sprechen die klinischen Erfahrungen für die Wirksamkeit dieser Dosierung.

Noch unverständlicher wird die Wirkungsweise des Penicillins bei den Neuroluesformen, bei denen es nicht gelingt Spirochäten im Zentralnervensystem nachzuweisen und bei denen degenerative Prozesse vorherrschen. Bisher wissen wir nicht, wie bei lange bestehenden Erkrankungen von Tabes dorsalis gute klinische Remissionen nach Penicillintherapie zu erklären sind.

7. K o n z e n t r a t i o n d e s
.....
P e n i c i l l i n s i m B l u t ,
.....
L i q u o r u n d G e w e b e
.....

Nach intramuskulärer und intravenöser Gabe wird Penicillin G sehr rasch resorbiert; die Halbwertszeit liegt zwischen 30 und 60 Min. Die Resorption der Depot-Penicilline erfolgt entsprechend ihrer Löslichkeit. Von den

für die Neurolues angewandten Präparaten wird gefordert, dass sie eine treponemizide Konzentration für 24 Stunden aufrechterhalten, da die Verweildauer des Penicillins im Blut eine grössere Rolle spielt als die jeweilige Penicillindosierung (94). Die Konzentration des Penicillins im Gewebe soll 25 % der erreichten Serumkonzentrationen betragen; deshalb sollte die Serumkonzentration im allgemeinen mindestens den vierfachen Wert der Hemmwirkung der Krankheitserreger betragen, um eine ausreichende Konzentration im Gewebe zu gewährleisten. "Die Diffusion in das Nierenparenchym ist gut, ausreichend in Lunge, Haut, Schleimhäute, Prostata und Leber, gering in Muskulatur, minimal in Herzmuskel, Knochen, sowie Nervengewebe und Gehirn." (Zit.n.16). Bei akuten Menigitiden soll Penicillin leichter in den Liquor diffundieren. Konzentrationsbestimmungen im zentralnervösen Gewebe wurden bisher noch nicht durchgeführt.

2.6.4. Gegenüberstellung von Rezidiven und Reinfektionen

Durch das Penicillin werden die Spirochäten sehr schnell im Körper beseitigt (2). Damit ist die Immunitätslage des Patienten eine andere als bei der langdauernden kombinierten Therapie, bei der über längere Zeit Spirochäten im Körper verbleiben. Deswegen konnten bei dieser Therapie kaum Reinfektionen beobachtet werden (9). Zudem zeigen Haut und Schleimhäute bei Reinfektionen weniger Frühmanifestationen als bei der Salvarsan-Wismutbehandlung. Rezidive treten infolge der anderen Immunitätslage auch wesentlich früher als bei der

Salvarsan-Wismutbehandlung auf, bei der man relativ spät Serorezidive oder dann eben Spätmanifestationen der Lues, wie die Neurolues und Organlues, sieht. Diese frühen Rezidive bei der Penicillintherapie sind einer erneuten Behandlung sehr viel besser zugänglich, da die Zeit vom Infektionsbeginn wesentlich kürzer ist als bei den Spätmanifestationen. Ausserdem kann nach ausreichender Penicillinbehandlung eine Lues III vermieden werden (4, 69, 70, 112).

Wie schon oben erwähnt, wurde die Misserfolgsquote bei der Penicillintherapie mit 15-20 % gegenüber 10 % bei der Salvarsantherapie angegeben (4, 97). Das lag zum Teil daran, dass Reinfektionen, die bei der Salvarsantherapie oft kaschiert und daher unbemerkt verlaufen, anfangs als Fehlschläge mitgewertet wurden. So nahm die Zahl der vermeintlichen Fehlschläge, die eigentliche Reinfektionen waren, ab, als sich die Zahl der Luesinfektionen verringerte.

Die Unterscheidung, ob eine Reinfektion oder ein Rezidiv vorliegt, ist schwierig, wenn nicht ein neuer Primäraffekt an anderer Stelle als der ersten vorliegt.

Das Vorliegen einer Reinfektion nach Penicillinbehandlung kann angenommen werden:

- 1.) wenn die vorhergegangene Infektion gleich zu Beginn ausreichend behandelt worden war;
- 2.) wenn die klinischen Symptome vor dem serologisch nachweisbaren Titeranstieg auftreten;
- 3.) wenn der Patient eine Infektionsquelle angibt, bei welcher sich floride Manifestationen finden (zit. nach 9).

Die höhere Zahl der Reinfektionen bei Penicillinbehandlung konnte auch durch die Untersuchungen bei Kindern mit einer Lues congenita manifesta nachgewiesen werden (8). Hierbei ergab sich, dass bei Kindern, bei denen kaum die Möglichkeit einer Reinfektion gegeben ist, wesentlich weniger "Fehlschläge" nach ausreichender Behandlung festgestellt werden als bei Erwachsenen. Also muss ein hoher Prozentsatz der "Fehlschläge" bei Erwachsenen an dem hohen Prozentsatz der Reinfektionen liegen. Das Ergebnis wird durch diese "echten" oder "scheinbaren" Fehlschläge kaum beeinflusst. Die Patienten, die sich damit erneut einer Penicillinkur unterziehen müssen, bleiben nach der zweiten Behandlung ebenso symptomfrei wie Patienten mit nur einer Penicillinkur (4).

2.6.5. Nebenerscheinungen

Bei Penicillin beobachtet man ebenso wie bei jedem anderen Medikament Nebenerscheinungen. Allerdings sind diese beim Penicillin selten, da es das Chemotherapeutikum mit der geringsten Toxizität ist (11, 16). Erst bei einer Penicillintherapie mit intravenösen Gaben von 40-100 Mega E. Penicillin G werden neurotoxische Reaktionen wie epileptiforme Krämpfe, nervöse Reizerscheinungen und Cauda-equina-Syndrom beobachtet (11). Bei intralumbaler, suboccipitaler und intraventrikulärer Instillation sowie bei lokalen Gaben bei neurochirurgischen Eingriffen traten diese neurotoxischen Reaktionen auch bei niedriger Dosierung gehäuft auf (11).

Neben diesen selteneren neurotoxischen Reaktionen werden beim Penicillin häufiger allergische Reaktionen beobachtet. Oft ist nicht festzustellen, ob das Penicillin, die Trägergruppe oder das

Suspensionsmaterial das Allergen ist. Meist bringen intracutane Testungen Klarheit über die allergisierende Substanz. Man nimmt einen durchschnittlichen Sensibilisierungsindex von 1 - 2 % an. Unter den allergischen Reaktionen überwiegen urtikarielle Hautexantheme. Sehr häufig werden auch Erscheinungen vom Typ der Serumkrankheit beobachtet (113). Dabei werden grossflächige Urticaria, Gelenkschwellungen und Fieber beobachtet. Seltener findet man dabei eine Nephritis und noch seltener eine Polyneuritis. Diese Erscheinungen treten ein bis zwei Wochen nach der ersten Injektion auf. Im Gegensatz zu der späten Reaktionsform vom Typ der Serumkrankheit stehen die Sofortreaktionen wenige Minuten bis Stunden nach der ersten Injektion. Zeichen dieser Reaktionsform sind Haut- und Schleimhautödeme, generalisierte Urticaria, asthmoide Beschwerden und in schweren Fällen ein anaphylaktischer Schock.

Weitere Komplikationen der Penicillinallergie sind die Kontaktallergie und hyperergische Phänomene, die meist in einem Zeitraum von 24 Stunden nach der Penicillininjektion auftreten. Selten wird eine Periarteriitis nodosa als allergische Reaktion nach Penicillingabe beobachtet. Nach Meinung von BÖHM und FELKE (4,27) braucht die Behandlung wegen der allergischen Reaktionen nicht unterbrochen zu werden, wenn es sich dabei nicht um einen anaphylaktischen Schock handelt. Unter Cortisonschutz kann die Penicillintherapie fortgesetzt werden.

2.7. JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion

Die JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion ist eine Nebenwirkung, die nur bei der Behandlung der Lues mit stark treponemiziden Medikamenten auftritt (9). Da die JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion bei verschiedenen treponemiziden Medikamenten auftreten kann, wird sie am Ende des Kapitels über die Therapie der Neurolues behandelt. Die JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion soll durch die plötzliche Zerstörung von Spirochäten infolge der Wirksamkeit eines treponemiziden Medikaments wie Quecksilber, Arsen oder Penicillin ausgelöst werden. Es soll dann zur Freisetzung von Endotoxinen und pyrogenen Abbauprodukten aus den Spirochäten kommen, die für die Symptome der JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion verantwortlich gemacht werden. Der Mechanismus im einzelnen ist bis heute ungeklärt.

2.7.1. Symptomatik

1. S y m p t o m a t i k b e i d e r F r ü h l u e s

Das Leitsymptom der JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion ist das Fieber, das meist nicht länger als 24 Stunden anhält. Bei der Frühluës tritt ein Fieberanstieg zwei Stunden nach der ersten Injektion auf; der Höhepunkt des Fiebers wird nach acht Stunden erreicht.

Gleichzeitig mit dem Fieber wurde schon von JARISCH während der Quecksilberbehandlung das Aufflammen frühluëischer Effloreszenzen beobachtet. Histologisch finden sich in diesen Effloreszenzen Hyperämie, Oedeme und Leukozytenanhäufungen, die aber 72 Stunden nach ihrem Auftreten wieder rückläufig sind (73).

Im Blutbild werden Leukocytenbewegungen beobachtet und zwar Leukocytosen wie auch Leukopenien. Des weiteren wird eine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit beschrieben. Die Reaginreaktionen zeigen während der JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion Titeranstiege, die als Provokationseffekt gedeutet werden.

Die JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion bei der Frühlues wird allgemein als ungefährlich erachtet. Ernstere Zwischenfälle werden nicht beobachtet.

2. S y m p t o m a t i k b e i d e r S p ä t l u e s

Dagegen kann die JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion bei der Metalues mit schweren Störungen einhergehen.

Das Leitsymptom der JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion bei der Lues III und IV ist wie bei der Frühlues das Fieber. Der Temperaturanstieg ist jedoch nicht vor 6 Stunden zu erwarten: er erreicht nach 18 Stunden seinen Gipfel. Die Temperatur fällt bei Patienten mit einer Metalues langsamer als bei Patienten mit einer Frühlues.

Neben dem schon bei der Frühlues beschriebenen Fieber kann es bei der JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion der Metalues zur Verschlechterung des Krankheitsprozesses kommen, ja sogar Todesfälle werden beschrieben (94,115). Bei letalen Ausgängen einer neuroluischen JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion fand man Blutungen in der weissen Substanz, akute Meningoenzephalitiden und piaie Thrombosen der kleinen Hirnvenen (115). Häufig werden psychische

Komplikationen wie Halluzinosen, schizoide und katatoniforme Zustände als JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion bei der Penicillinbehandlung, wie auch bei der Malariabehandlung der Neurolues (5, 94, 117) beschrieben. Gelegentlich werden auch Meningismen, schwere Grand-mal-Anfälle, JACKSON-Anfälle und Enthirnungsstarre beobachtet (117).

2.7.2. Häufigkeit

1. A b h ä n g i g k e i t d e r H ä u f i g - k e i t v o m M e d i k a m e n t

Die Häufigkeit der JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion ist von der Wirksamkeit des Medikaments abhängig. Nach Verabreichung schwerlöslicher Schwermetallpräparate wird die JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion nicht beobachtet, dagegen tritt sie häufig nach Applikation wasserlöslicher Schwermetallverbindungen auf. Am häufigsten wird sie bei der Penicillinbehandlung beobachtet, was als ein weiterer Beweis für die treponemizide Wirksamkeit des Penicillins angesehen werden kann.

2. A b h ä n g i g k e i t v o n d e r D o s i e r u n g

Die Häufigkeit der JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion hängt nur bedingt von der Dosierung ab. Wenn ein Schwellenwert von 10.000 E./kg Körpergewicht Penicillin überschritten wird, tritt gleich häufig bei unterschiedlich hoher Dosierung eine JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion auf. Für die heute nur noch selten angewandten Schwermetalltherapien wurden

diese Schwellenwerte nicht ermittelt.

3. Abhängigkeit der Häufigkeit vom Stadium der Lues

Ausser der Wirksamkeit des verabreichten Medikaments wird für die Häufigkeit der JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion die Anzahl der Sprochäten im Organismus verantwortlich gemacht. So werden bei latenter Lues, seronegative Lues I und II seltener JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen beobachtet als bei seropositiver Lues I und II (16). MOORE (97) sah dagegen gleich häufig JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen bei allen Formen der Lues. Die Häufigkeit für insgesamt alle Formen der Frühluës wird mit 50 % bei Penicillintherapie angegeben (16).

Bei der Neurolues werden 24 % JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen während der Penicillinbehandlung beobachtet (97), bei der Progressiven Paralyse bis zu 74 % (97). Von MIESCHER (94) werden dagegen nur 7 % JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen bei der Penicillinbehandlung der Neurolues angegeben. Diese unterschiedlichen Angaben beruhen darauf, dass bei STOKES (119) geringe Temperaturerhöhung und Hauterscheinungen mit in die Statistik einbezogen wurden; dagegen wertete MIESCHER (94) nur ernstere Zwischenfälle als JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen. Bei akuten Fällen mit hoch-positivem Liquor soll die JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion besonders häufig und stark ausgeprägt sein.

2.7.3. Behandlung

Bei der Frühluës wird es wegen der geringfügigen Symptomatik nicht nötig sein, die JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion zu behandeln und zu verhüten. Bei der Neurolues werden dagegen ernste Komplikationen

beschrieben (s.o.). Deshalb wird zur Verhütung der JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion bei der Neurolues die Vorbehandlung mit Wismut, Jod und Quecksilber empfohlen (21, 85). Nach EPSTEIN (54, 55) verhindert eine kurzdauernde Wismutvorbehandlung die JARISCH-HERXHEIMER'sche Reaktion bei der anschließenden Penicillinbehandlung nicht. Er hält nur eine längerdauernde Wismutvorbehandlung für wirksam (54, 55). Andere Autoren geben während der Penicillinbehandlung ACTH und Cortison. Fieberreaktionen können durch Cortison verhindert oder unterdrückt werden, die übrige Symptomatologie der JARISCH-HERXHEIMER'schen Reaktion kann durch Cortison jedoch nicht kupiert werden (63).

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Fragestellung: Berechtigen die Therapieerfolge nach Penicillinikuren zum Verlassen der bewährten kombinierten Penicillin-Fiebertherapie ?

Die bewährte Fiebertherapie der Neurolues wurde von der Penicillintherapie in den letzten zwei Jahrzehnten mehr und mehr verdrängt. Von 1953 bis 1960 wurden an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin häufig kombinierte Penicillin-Fieberkuren angewendet. Nach 1960 wurde die Neurolues fast ausschliesslich mit Penicillin behandelt. Vor 1960 wurde nach erfolgloser erster Penicillinkur eine Fieberkur angeschlossen. Nach 1960 wurden nach erfolgloser erster Penicillinkur nach DATTNER's (42, 43) Vorschlag wiederholte Penicillinikuren durchgeführt. Damit setzte sich die alleinige Penicillintherapie mehr und mehr durch.

Die folgende Untersuchung soll aus einem Vergleich der beiden Therapieformen zeigen, ob die Erfolge der alleinigen Penicillintherapie wirklich zum Verlassen der Fiebertherapie berechtigen. Dieser Vergleich soll unter folgenden Gesichtspunkten

werden:

3.1.1. Berechtigen die Therapieerfolge nach
Penicillinkuren zum Verlassen der bewährten
kombinierten Penicillin-Fiebertherapie
unter Berücksichtigung der Latenzzeiten ?,

JECH (79) behauptet, dass seine Ergebnisse nach Penicillintherapie schlechter sind als die amerikanischen Autoren. Er führt das auf die längeren Latenzzeiten seines Krankengutes zurück. Am Krankengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin soll nachgewiesen werden, ob eine Abhängigkeit des Therapieerfolges von der Latenzzeit besteht.

3.1.2. unter Berücksichtigung der verschiedenen
neuroluischen Krankheitsbilder ?,

Von anderen Autoren werden unterschiedlich gute Behandlungsergebnisse bei den verschiedenen Neuro-luesformen angegeben. So hat GAMMON (60) schlechtere Ergebnisse bei der Tabes, WEINGARTEN (7) schlechtere Ergebnisse bei der Progressiven Paralyse als bei den anderen neuroluischen Erkrankungen gesehen. Am Krankengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin sollen daher die Therapieerfolge bei den verschiedenen Erkrankungsbildern ausgewertet und miteinander verglichen werden.

3.1.3. unter Berücksichtigung der Dosierung ?,

Von amerikanischen Autoren (46, 69, 70) werden Einzelkuren von 6 Mega E. angegeben. Dagegen behandeln deutsche Autoren mit mehreren Sicherheitskuren von 15 Mega E. Penicillin. An der Psychiatrischen Klinik der Freien Universität Berlin wurden zum

Teil Einzelkuren von 10, 12 und 15 Mega E. Penicillin durchgeführt. Viele Patienten wurden aber auch mit mehreren Kuren der oben angegebenen Dosierung behandelt. Die Behandlungsergebnisse nach Einzelkuren sollen mit den Behandlungsergebnissen nach mehreren Kuren verglichen werden. Der Vergleich soll zeigen, ob die Forderung der deutschen Autoren nach mehreren Sicherheitskuren berechtigt ist.

3.1.4. unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen

Neben seiner Wirksamkeit wird ein Medikament hauptsächlich nach seiner Verträglichkeit beurteilt. Die Fiebertherapie und besonders die Malariatherapie werden wegen ihrer Nebenwirkungen gefürchtet. Von vielen Autoren wird das Penicillin hinsichtlich seiner Nebenwirkungen allen anderen Therapieformen, besonders der Malariatherapie, vorgezogen. Ob das Penicillin ungefährlicher ist als die bisher zur Behandlung der Neurolyues verwendeten Medikamente, soll an den an der Psychiatrischen Klinik der Freien Universität Berlin beobachteten Nebenwirkungen dargestellt werden. Dazu sollen einmal die unter den einzelnen Medikamenten beobachteten Nebenwirkungen aufgeführt werden; zum anderen soll geprüft werden, ob Nebenwirkungen unterschiedlich häufig bei einzelnen Krankheitsbildern vorkommen, wie das von MOORE (97) behauptet wird.

3.2. Krankengut

Bei einem auswahlfreien neurologischen und psychiatrischen Krankengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin wurde von 19.037 Patienten, die stationär behandelt wurden, im Zeitraum von 1953-1968 bei

380 Patienten eine Neurolues diagnostiziert. Von diesen 380 Patienten wurden 372 stationär behandelt, 8 Patienten wurden zur Begutachtung aufgenommen. Bei diesen 8 Patienten war von vornherein keine Therapie beabsichtigt. Patienten, bei denen der Verdacht auf eine Neurolues bestand (insgesamt 47), aber nicht bewiesen werden konnte, wurden nicht berücksichtigt, auch wenn sie spezifisch behandelt worden waren.

Die 372 Patienten, bei denen eine Neurolues festgestellt worden war, wurden an unserer Klinik spezifisch oder in seltenen Fällen unspezifisch behandelt.

In der Zusammensetzung des Krankengutes nach Geschlecht und neuroluischer Erkrankungsform ergibt sich folgendes Bild (s.Tab.1):

Krankheitsbild	Männer	Frauen	Insgesamt
Lues cerebrospinalis	80	99	179
Tabes dorsalis	53	39	92
Progressive Paralyse und Tabesparalyse	61	40	101
Insgesamt	194	178	372

Tabelle 1

Die Lues cerebrospinalis kann nicht nach vaskulären und meningitischen Erkrankungsformen gesondert behandelt werden, da nicht in allen Krankengeschichten die Lues cerebrospinalis in diese beiden Formen untergliedert wurde. Die Progressive Paralyse und die Tabesparalyse werden nach SCHEID (13) zusammen abgehandelt.

3.3. Methodik der Untersuchungen und Auswertung

Die in dieser Arbeit beschriebene Untersuchung ist eine retrospektive. Auf die Fragen, die eingangs gestellt worden sind, werden nach den Krankenblatteintragungen Antworten gegeben. Da Krankengeschichten nicht immer vollständig sind, ergeben sich bei dieser Untersuchung Mängel, die allgemein bei solchen Untersuchungen bekannt sind.

3.3.1. Methodik zu 3.1.1.

Die Frage nach der Latenzzeit kann nur bei den Patienten beantwortet werden, bei denen die früh-luische Infektion und die Erstmanifestation bekannt sind. Der Therapieerfolg in Abhängigkeit von der Latenzzeit wurde aus Krankenblatteintragungen entnommen. Der Therapieerfolg wurde nicht nach der Dauer der Nachbeobachtungszeit und nicht nach Liquorkontrollen untergliedert. Die Patienten, bei denen keine Eintragung über den Therapieerfolg vorhanden war, wurden nicht mitgerechnet.

3.3.2. Methodik zu 3.1.2.

Bei der Auswertung in Abhängigkeit von den verschiedenen Krankheitsbildern wurde der Behandlungserfolg untergliedert, da die Patienten unterschiedlich lang nachbeobachtet werden konnten und nur wenige den Aufforderungen zu Liquorkontrollen folgten. Seltene neuroluische Krankheitsbilder wie HEATHFIELD (72) und JOFFE (80) beschrieben haben, bei denen allein

aus dem Liquor die Diagnose und der Therapieerfolg festgestellt werden kann, wurden an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin nicht beobachtet. Es ergeben sich daher folgende Gruppen:

a) Alle Patienten, die an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin wegen einer Neurolues behandelt wurden, wurden darauf hingewiesen, dass bei ihrer Erkrankung eine poliklinische Kontrolle der klinischen und humoralen Befunde nach einem Zeitraum von 4 - 6 Monaten dringend angezeigt sei. Patienten, die sich nicht in der Poliklinik vorstellten, wurden zu einer Untersuchung einbestellt. Viele Patienten folgten auch dieser Aufforderung nicht. Bei einer grossen Gruppe von Patienten muss man sich deshalb trotz Aufklärung und eindringlicher Mahnung mit dem klinischen Entlassungsbefund als Wertung für den Therapieerfolg zufriedengeben. Der Therapieerfolg wird bei dieser Gruppe aus dem klinischen Gesamtbild bei der Entlassung im Vergleich mit dem Aufnahmebefund gewertet.

b) Diese Patienten begaben sich in poliklinische Kontrolle oder aber / und in stationäre klinische Behandlung. Bei dieser Gruppe wurde der Liquor nicht kontrolliert, weil die Patienten eine erneute Lumbal- oder Occipitalpunktion ablehnten. Diese Patientengruppe wurde durchschnittlich 3 Jahre nachbeobachtet. Die kürzeste Nachbeobachtungszeit betrug 7 Monate.

Der neurologische, psychische und körperliche Befund zeigte sich über Jahre gebessert oder ungebessert. Diese langen klinischen Nachbeobachtungszeiten sind für die Wertung des Therapieerfolges ebenso wertvoll wie eine Liquorkontrolle nach einem halben Jahr, denn der langandauernde klinische Erfolg schliesst einen hochaktiven Liquor aus.

- c) Bei diesen Patienten wurden Liquorkontrollen und klinische Nachuntersuchungen durchgeführt. Die kürzeste Kontrollzeit betrug bis zu 6 Monaten, die längste 15 Jahre.

3.3.3. Methodik zu 3.1.3.

Zur Frage der Penicillindosierung werden die Behandlungsergebnisse je nach Dosierung einer Penicillinkur angegeben. Zum Vergleich werden dann die Behandlungsergebnisse nach mehreren Kuren angegeben. Dazu werden die Erfolge nicht in die unter "3.3.2." gegliederten Gruppen unterteilt. Der Therapieerfolg wird hierzu aus der Krankenblatteintragung ohne Berücksichtigung von klinischen und humoralen Kontrollen entnommen. Die Therapieergebnisse nach einer und nach mehreren Penicillinkuren werden verglichen und in Beziehung zu kombinierten Penicillin-Fieberkuren gesetzt.

3.3.4. Methodik zu 3.1.4.

Zur Frage der Nebenwirkungen sollen die an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin verwendeten Medikamente

aufgeteilt werden. Die Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen, die unter diesen Medikamenten auftreten, sollen miteinander verglichen werden. Daneben wird die Häufigkeit der Nebenwirkungen bei den einzelnen Krankheiten aufgeführt, da besonders häufig Nebenwirkungen bei der Progressiven Paralyse beschrieben werden.

3.4. Ergebnisse

3.4.1. Auswertung des neuroluischen Gesamtmaterials unter Berücksichtigung der Latenzzeiten

Der Erfolg bei der Behandlung der Neurolues ist nach JECH (79) nicht nur von der frühzeitigen Erkennung und Behandlung, sondern auch von der Länge des Zeitraums der luischen Infektion bis zum Ausbruch der neuroluischen Erkrankung - der Latenzzeit - abhängig. Nach Penicillintherapie der Neurolues an der Wiener Klinik beobachtete JECH schlechtere Ergebnisse als vergleichbare amerikanische Statistiken zeigten. Die wesentlich geringere Erfolgsquote bei seinen Patienten führt JECH auf die längeren Latenzzeiten zurück.

An dem Krankengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin wurde versucht, JECH's These nachzuprüfen. Die Latenzzeit wurde aus der Zeitspanne zwischen der Infektion und der ersten Behandlung der Neurolues (also nicht bis zur ersten Behandlung in der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin !) errechnet. Dabei fiel auf, dass nur 179 Patienten ihre frühluische Infektion bekannt war; das sind 48,11 % des Krankengutes. Nur bei diesen 179 Patienten liessen sich die Latenzzeiten berechnen. Sie waren beim Krankengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin

sehr lang. Die durchschnittliche Latenzzeit lag bei 23 Jahren. Diese Zahl setzt sich aus den durchschnittlichen Latenzzeiten der einzelnen Krankheitsbilder zusammen (s.Tab.2).

Die kürzeste Latenzzeit betrug 5 Jahre, die längste 51 Jahre. Insgesamt hatten nur 23 Patienten eine Latenzzeit, die unter 10 Jahren lag.

Die Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Latenzzeit bei verschiedenen Therapieformen. Wegen der Vollständigkeit wurden in dieser Tabelle auch alle Patienten aufgeführt, bei denen keine Aussage über den Therapieerfolg gemacht wurde.

Vergleicht man die Therapieerfolge nach Penicillin allein mit denen nach Penicillin-Fieberkuren in Abhängigkeit von der Latenzzeit, so ergibt sich folgendes Bild (s.Tab.4).

Ein hundertprozentiger Therapieerfolg bei einem grösseren Kollektiv von Patienten kann nur bei einer Latenzzeit unter 10 Jahren beobachtet werden. Einzelfälle - wie der Therapieerfolg nach Penicillintherapie bei einer Latenzzeit von 51 Jahren oder der Misserfolg nach Penicillin-Fiebertherapie bei einer Latenzzeit zwischen 40 und 50 Jahren - ergeben keine signifikanten Ergebnisse. Bei allen Patienten mit einer Latenzzeit über 10 Jahren werden in unterschiedlichem Masse Misserfolge beobachtet; dabei ergab sich kein proportionaler Zusammenhang zwischen der Dauer der Latenzzeit und der Zahl der erfolglos behandelten Patienten. Aus diesem

Neuroluische Erkrankung	Latenzzeit Männer Jahre	Anzahl Männer	Latenzzeit Frauen Jahre	Anzahl Frauen
Lues cerebrospinalis	23,50	43	22,08	47
Tabes dorsalis	27,87	33	23,25	20
Progressive Paralyse und Tabesparalyse	21,82	24	22,80	12

Tabelle 2

Durchschnittliche Latenzzeiten bei neuroluischen Erkrankungen an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin vom 1.1.1953 bis 31.12.1967

Behandlungsform:	Therapieerfolg						keine Aussage über den Therapieerfolg A B C	Patienten- zahl	Latenzzeit in Jahren		
	gebessert			ungebessert							
	A	B	C	A	B	C					
	8	6	2	0	0	0	6	0	1	23	unter 10
	29	10	3	8	4	1	9	0	2	65	10 - 20
	19	5	4	4	1	1	3	0	0	37	20 - 30
	11	8	2	2	0	1	4	0	1	29	30 - 40
	15	0	2	3	1	0	3	0	0	24	40 - 50
	1									1	50 - 60
Insgesamt:										179	

A = Penicillin
B = Penicillin und Fieber
C = unspezifische Therapie

Tabelle 3

Abhängigkeit zwischen Latenzzeit und Therapieerfolg bei Neurolues unter Berücksichtigung verschiedener Therapieformen.

Behandlungsform:	Gebessert		Therapieerfolg ungebessert		ungebessert in Prozenten		ungebessert in Prozenten		Latenzzeit in Jahren
	A	B	A	B	A	B	A	B	
	8	6	0	0	100	100	0	0	unter 10
	29	10	8	4	78,38	71,43	21,62	28,57	10 - 20
	19	5	4	1	82,61	83,33	17,39	16,67	20 - 30
	11	8	2	0	84,62	100	15,38	0	30 - 40
	15	0	3	1	83,33	0	16,67	100	40 - 50
	1	0	0	0	100	0	0	0	50 - 60

A = Penicillin

B = Penicillin und Fieber

Tabelle 4

Der Therapieerfolg nach Penicillintherapie und Penicillin-
Fiebertherapie bei unterschiedlich langen Latenzzeiten.

Rahmen fällt lediglich die Gruppe der acht Patienten mit einer Latenzzeit von 30 - 40 Jahren, die alle erfolgreich mit Penicillin-Fieberkuren behandelt wurden. Der hundertprozentige Therapieerfolg bei dieser Patientengruppe berechtigt jedoch nicht dazu, die Penicillin-Fiebertherapie der alleinigen Penicillintherapie vorzuziehen, da bei allen anderen Gruppen mit vergleichbaren Latenzzeitabschnitten gleich hohe Erfolgsquoten mit der Penicillintherapie wie der kombinierten Penicillin-Fiebertherapie erreicht werden.

3.4.2. Auswertung in Abhängigkeit von den verschiedenen neuroluischen Krankheitsbildern

Wie schon in der Fragestellung erwähnt wurde, werden unterschiedlich gute Behandlungsergebnisse nach Penicillintherapie für die einzelnen Neuro-luesformen angegeben. Um diese Beobachtungen nach-zuprüfen, sollen am Krankengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin die einzelnen neuroluischen Krankheitsbilder getrennt nach ihren Ergebnissen ausgewertet werden. Weiterhin soll gezeigt werden, ob die alleinige Penicillintherapie berechtigterweise die kombinierte Penicillin-Fiebertherapie verdrängt hat.

1. L u e s c e r e b r o s p i n a l i s

179 Patienten (80 Männer und 99 Frauen) wurden wegen einer Lues cerebrospinalis an der Psychia-trischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin von 1953 - 1968 stationär behandelt. Die Behandlung richtete sich nach

a.) der Akuität des Prozesses

b.) der zu dieser Zeit üblichen Meinung über die optimale Therapie.

zu a.) Bei hochaktivem entzündlichem Liquor bei frischen meningitischen Formen wurde energisch mit Penicillin und/oder Fieber behandelt. Patienten, die bei stationärer Lues cerebrospinalis wegen ihrer Restsymptomatik zur Aufnahme kamen, wurden nicht spezifisch antiluisch mit Penicillin oder Fieber, sondern mit Wismut, Salvarsan, Quecksilber und verschiedenen gefäßwirksamen Medikamenten behandelt. Diese Medikamente werden als "unspezifisch" zusammengefasst. Sie werden auch nicht gesondert aufgeführt, wenn sie als einleitende Therapie vor Penicillin- oder Fiebertherapie zur Vermeidung der JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion Verwendung fanden.

zu b.) Nach 1960 ging man an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin von der Annahme aus, dass nach einer erfolglosen Penicillin-Linkur weitere Penicillinlinkuren angeschlossen werden sollten, Bis 1960 war nach erfolgloser Penicillinlinkur mit einer Fieberkur weiterbehandelt worden. Über die Therapie der Lues cerebrospinalis an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin vom 1.1.1953 bis 31.12.1967 gibt die Tabelle 5 Auskunft.

Die Differenz von einem Patienten aus der Tabelle 5 und dem vorher beschriebenen Krankengut erklärt sich durch das Fehlen eines Kurvenblattes.

Behandlungsform	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	insgesamt
Penicillin	6	6	7	4	7	10	6	14	12	10	18	12	8	5	5	130
Penicillin + Fieber	8	2	1	6	4			1		1						23
Fieber					2											2
unspezifische Therapie	3		3	1	4	3	2	1		1	1	2	1			22
Terramycin													1			1
Insgesamt	17	8	11	11	17	13	8	16	12	12	19	14	10	5	5	178*

Tabelle 5

Über die Behandlung der Lues cerebrospinalis an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin vom 1.1.1953 bis 31.12.1967.

Der Therapieerfolg ist optimal aus den klinischen und humoralen Befunden zu sichern. Leider war das nicht bei allen Patienten möglich, da viele Patienten - wie vorher erwähnt - Liquorkontrollen ablehnten. Daher werden zunächst alle die Patienten als erfolgreich behandelt angesehen, die am Ende der Behandlung im Krankenblatt einen positiven Vermerk hinsichtlich des Therapieerfolges haben. Später sollen dann die Therapieerfolge nach den Gesichtspunkten "3.3.2.-b), c)" untergliedert werden.

Die Tabelle 6 gibt nur einen groben Überblick wie unter "3.3.2.-a)" angeführt wurde.

Bei insgesamt 156 Patienten wurde das Behandlungsergebnis fixiert. Bei den übrigen 23 Patienten fand sich im Krankenblatt kein Hinweis über den Therapieerfolg. Aus der Tabelle 6 darf keineswegs geschlossen werden, dass unspezifische Therapiemassnahmen prozentual mehr positive Behandlungsergebnisse bewirken als die Penicillintherapie. Hierbei wird betont, dass eine neurologische Restsymptomatik bei stationärer Lues cerebrospinalis durch Krankengymnastik allein positiv beeinflusst werden kann. Eine akute Lues cerebrospinalis würde dagegen niemals mit Krankengymnastik allein behandelt werden, so dass die unspezifischen Therapiemassnahmen damit in der vergleichenden Wertung nicht mitberücksichtigt werden und hier lediglich der Vollständigkeit wegen aufgeführt werden.

Behandlungsform	Therapieerfolg	Misserfolg
Penicillin	92	21
Penicillin und Fieber	20	2
Fieber	2	
unspezifische Therapie	16	2
Terramycin	1	
Insgesamt	131	25

Tabelle 6

Der Therapieerfolg nach verschiedenen Behandlungs-
formen der Lues cerebrospinalis

In den Tabellen 7 und 8 sollen die in der Methodik aufgeführten Gesichtspunkte 3.3.2-B) und c) übersichtlich dargestellt werden.

Aus diesen Tabellen ist erst im Vergleich mit den Tabellen der anderen neuroluischen Krankheitsbilder eine Aussage möglich, nämlich, ob sich unterschiedlich hohe Erfolgsziffern bei den einzelnen Krankheitsbildern ergeben. Darüberhinaus soll untersucht werden, ob die alleinige Penicillintherapie gleichwertiges zu leisten vermag wie die kombinierte Penicillin-Fiebertherapie. Bei 113 Patienten, die mit Penicillin behandelt wurden und bei 22 Patienten, die mit kombinierten Penicillin-Fieberkuren behandelt wurden, wurde das Behandlungsergebnis festgestellt. Bei 92 mit Penicillin behandelten Patienten wurde eine klinische Besserung verzeichnet; demgegenüber stehen 20 klinische Besserungen nach kombinierten Penicillin-Fieberkuren. Vergleicht man diese Ergebnisse, so schneidet die kombinierte Penicillin-Fiebertherapie relativ besser ab als die alleinige Penicillintherapie. Dieses Ergebnis muss man aber korrigieren, wenn man die Behandlungsergebnisse der Tabellen 7 und 8 prüft. Dabei fällt auf, dass negative Behandlungsergebnisse mit der Zunahme der Nachbeobachtungszeit seltener werden. Nach Verlaufskontrollen, die über den Zeitraum von sechs Monaten hinausgehen, werden insgesamt nur fünf negative Behandlungsergebnisse beobachtet. Von diesen fünf negativen Behandlungsergebnissen entfallen vier auf die alleinige Penicillintherapie, eine auf die kombinierte Penicillin-

Nachbeobachtungs- zeit in Monaten	keine Liquorkontrolle Erfolg **	Liquorkontrolle Misserfolg *	Erfolg und gebesserter Liquor **	Liquorkontrolle Misserfolg und ungebesserter Liquor *
bis zu 6 Mon.	43	15	12	2
6-12	5	2	6	1
12-18	2		6	
18-24	1		2	
24-30	2		2	
30-36			1	1
42-48			2	
54-60	2		1	
66-72			1	
72-78			1	
90-96			2	
			2	
** 92 = Summe der Erfolge * 21 = Summe der Misserfolge <u>Tabelle 7</u> Nachbeobachtungszeit und Liquorkontrollen bei Penicillintherapie unter Berücksichtigung des Behandlungserfolges bei der Lues cerebrospinalis.				

Nachbeobachtungs- zeit in Monaten	keine Liquorkontrolle Erfolg **	Misserfolg *	Liquorkontrolle Erfolg und gebesserter Liquor **	Misserfolg und ungebesserter Liquor *
bis zu 6 Mon.	9	1	1	
6-12	1		2	
18-24			1	
24-30			1	
36-42	1			
42-48		1		
54-60			1	
66-72	1			
78-84	1		1	
** 20 = Summe der Erfolge * 2 = Summe der Misserfolge <u>Tabelle 8</u> Nachbeobachtungszeit und Liquorkontrollen bei der kombinierten Penicillin-Fiebertherapie unter Berücksichtigung des Behandlungserfolges bei der Lues cerebrospinalis.				

Fiebertherapie. 41 Patienten mit alleiniger Penicillintherapie wurden länger als sechs Monate nachbeobachtet. Demgegenüber stehen elf Patienten mit kombinierter Penicillin-Fiebertherapie. Hieraus ergibt sich ein Verhältnis von 4:1. Dieses Verhältnis spiegelt sich auch in der Zahl der Misserfolge wieder! Diese Zahlen zeigen, dass bei längerer Nachbeobachtungszeit die alleinige Penicillintherapie hinsichtlich der Behandlungserfolge gleichwertiges zu leisten vermag wie die kombinierte Penicillin-Fiebertherapie. Aus diesen Ausführungen ergibt sich, dass die Nachbeobachtungszeit einen entscheidenden Einfluss auf das Behandlungsergebnis ausübt.

Wie aber ist es zu erklären, dass das Therapieergebnis von der Dauer der Nachbeobachtungszeit abhängig ist ? - Dafür kann man zwei Gründe annehmen:

- 1) Nach der Meinung von DATNER (44) bilden sich positive Liquorbefunde bis zu einem Zeitraum von drei Jahren zurück. Man kann daher annehmen, dass auch die klinische Symptomatik sich in einem entsprechend langen Zeitraum zurückbildet. Das gilt besonders für die degenerativen Prozesse. Eine endgültige Aussage über den Therapieerfolg ist daher am Ende einer stationären Behandlung von 4-6 Wochen oftmals nicht möglich.
- 2) Der Patient wurde erneut spezifisch behandelt, wenn bei der Kontrolluntersuchung nach mindestens sechs Monaten ein negatives Behandlungs-

ergebnis festgestellt wurde. Nach einer weiteren spezifischen Behandlung besserten sich dann häufig die klinischen und/oder humoralen Befunde. Damit ist das Therapieergebnis einmal von der Gesamtdosis und zum anderen von der Dauer der Behandlung abhängig. In einem Vergleich der kombinierten Penicillin-Fiebertherapie mit der alleinigen Penicillintherapie muss die kombinierte Therapie besser abschneiden, da bei ihr die Behandlung länger dauert.

Unter 3.4.3 wird das Behandlungsergebnis in seiner Abhängigkeit von der Dosierung untersucht. An dieser Stelle wird auf den Punkt 2 der Begründung nochmals näher eingegangen.

2. T a b e s d o r s a l i s

Im folgenden soll die Therapie und der Therapieerfolg bei der Tabes dorsalis an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin beschrieben werden. Bei 92 Patienten (53 Männer, 39 Frauen) wurde eine Tabes dorsalis diagnostiziert und stationär behandelt. Die Tabes dorsalis wurde gemäss der SCHALTENBRAND'schen Regel (12) weit weniger energisch als die Progressive Paralyse und die Lues cerebrospinalis behandelt. Über die Therapie der Tabes dorsalis an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin vom 1.1.1953 bis 31.12.1967 gibt die Tabelle 9 Auskunft. In der Tabelle fällt der hohe Anteil an unspezifischen Therapiemassnahmen und die geringe Anzahl der Fieberturen auf. Das hängt sicher von der therapeutischen Grundregel bei der Tabes dorsalis ab. Es muss aber betont werden, dass auch die Tabes dorsalis nur dann unspezifisch behandelt wurde, wenn ein aktiver

Behandlungsform	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	insgesamt
Penicillin		1	5	4	3	4	10	4	4	7	5	4	9			60
Penicillin + Fieber			3	2			1	3			1					10
Fieber	2				1					1						4
unspezifische Therapie	2	1		2	2	5	2	1	1	1	1					18
Insgesamt	4	2	8	8	6	9	13	8	5	9	7	4	9			92

Tabelle 9

Über die Behandlung der Tabes dorsalis an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin vom 1.1.1953 bis 31.12.1967.

Prozess sicher ausgeschlossen werden konnte. Die neurologische Symptomatik wurde dann als Defekt bei stationärer Tabes dorsalis aufgefasst. Bis 1958 wurde vor einer Penicillinkur einschleichend mit gefäßwirksamen Medikamenten behandelt, die aber in der Tabelle 9 nicht einzeln aufgeführt werden. Es handelt sich vorwiegend um Jod, Wismut und Quecksilber.

Der Therapieerfolg ist auch bei der Tabes dorsalis optimal aus klinischen und humoralen Befunden zu sichern. Da bei der Tabes dorsalis chronisch-degenerative Prozesse im Vordergrund stehen, zeigen die humoralen Befunde bei der Tabes dorsalis seltener als bei der Progressiven Paralyse und der Lues cerebrospinalis einen aktiven Prozess an. Bis auf 16 Patienten wurde daher hauptsächlich aufgrund der klinischen Symptomatik ein aktiver tabischer Prozess diagnostiziert und entsprechend therapiert.

Einen groben Überblick über den Therapieerfolg gibt die Tabelle 10. Bei 74 Patienten war das Behandlungsergebnis in den Krankengeschichten aufgezeichnet. In den Tabellen 11 und 12 wurde der Therapieerfolg aufgrund der Nachbeobachtungszeit und Liquorkontrollen dargestellt.

Bei der Tabes dorsalis werden die Therapieerfolge nach alleinigen Penicillinkursen mit denen nach kombinierten Kursen verglichen. 46 Patienten wurden mit Penicillin allein, 10 mit kombinierten Penicillin-Fieberturen behandelt. Bei 40 (86,97 %) mit Penicillin behandelten Patienten wurde eine Besserung verzeichnet; Dagegen wurden 8 (80 %) Patienten mit kombinierten Penicillin-Fieberturen erfolgreich behandelt; Bei der Tabes dorsalis werden mit der alleinigen Penicillintherapie

Behandlungsform	Therapieerfolg	Misserfolg
Penicillin	40	6
Penicillin und Fieber	8	2
Fieber	1	1
unspezifische Therapie	9	7
Insgesamt	58	16

Tabelle 10

Der Therapieerfolg nach verschiedenen Behandlungs-
formen der Tabes dorsalis

mehr positive Behandlungsergebnisse erreicht als mit der kombinierten Penicillin-Fiebertherapie, wenn auch das Kollektiv der Patienten mit kombinierten Kuren gegenüber dem Kollektiv der Patienten mit alleiniger Penicillintherapie verhältnismässig klein ist.

Bei denjenigen Verlaufskontrollen, die über sechs Monate hinausgehen, ergibt sich folgendes Bild (s. Tabelle 11 und 12): 16 Patienten mit alleiniger Penicillintherapie und 3 Patienten mit kombinierter Penicillin-Fiebertherapie wurden länger als 6 Monate nachbeobachtet. Es werden nur zwei negative Behandlungsergebnisse verzeichnet; beide negativen Behandlungsergebnisse entfallen auf die alleinige Penicillintherapie. Bei dem ungünstigen Zahlenverhältnis von 16:3 darf aber nicht der Schluss gezogen werden, dass bei längeren Verlaufskontrollen die kombinierte Penicillin-Fiebertherapie der alleinigen Penicillintherapie überlegen ist.

Bei der *Tabes dorsalis* besteht gegenüber den anderen Formen der *Neurolyues* ein besonderes therapeutisches Problem: das ist die erfolgreiche Behandlung der lanzinierenden Schmerzen und der tabischen Krisen. Sie gelten als therapeutisch schwer beeinflussbar (7, 21, 109, 124). Auch das Penicillin soll keinen positiven Effekt auf die lanzinierenden Schmerzen ausüben (7, 21).

28 der 92 Patienten mit einer *Tabes dorsalis* litten an lanzinierenden Schmerzen. Bei 22 Patienten konnte eine Besserung der lanzinierenden Schmerzen erreicht werden. Die Tabelle 13 gibt Auskunft darüber, mit welchen Medikamenten das erreicht wurde. Insgesamt sind nach den Ergebnissen

Nachbeobachtungs- zeit in Monaten	keine Liquorkontrolle Erfolg **	Liquorkontrolle Misserfolg *	Liquorkontrolle Erfolg und gebesserter Liquor **	Liquorkontrolle Misserfolg und ungebesserter Liquor *
bis zu 6 Mon.	25	3	1	1
6-12	1	1	2	
12-18			1	
18-24	2		1	
42-48			1	
54-60				1
72-78	1		2	
78-84	1		1	
174-180			1	
** 40 = Summe der Erfolge * 6 = Summe der Misserfolge <u>Tabelle 11</u> Nachbeobachtungszeit und Liquorkontrollen bei der Penicillin- Therapie unter Berücksichtigung des Behandlungserfolges bei der Tabes dorsalis.				

Nachbeobachtungs- zeit in Monaten	keine Liquorkontrolle Erfolg ** Misserfolg *	Liquorkontrolle Erfolg und Misserfolg und gebesserter ungebesserter Liquor ** Liquor *
bis zu 6 Mon. 6-12 30-36	5 2	1
** 8 = Summe der Erfolge * 2 = Summe der Misserfolge Tabelle 12 Nachbeobachtungszeit und Liquorkontrolle bei der kombinierten Penicillin-Fiebertherapie unter Berücksichtigung des Behandlungserfolges bei der Tabes dorsalis.		

an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin die lanzinierenden Schmerzen doch nicht so schwer beeinflussbar, wie von anderen Autoren (7, 21, 109, 124) angenommen wird. Immerhin war bei 17 der 22 Patienten eine Besserung durch Penicillin bewirkt worden. Bei drei von sieben Patienten trat unter der Fieberbehandlung eine Exacerbation der tabischen Schmerzen auf, die zum Abbruch der Fiebertherapie zwangen.

Medikamente	lanzinierende Schmerzen	
	gebessert	ungebessert
Penicillin	17	3
Penicillin und Fieber	3	1
Fieber	1	2
unspezifische Behandlung	1	-
	22	6

Tabelle 13

Besserung der lanzinierenden Schmerzen bei der Tabes dorsalis nach verschiedenen Therapieverfahren.

3. Progressive Paralyse

Nach dem Vorschlag von SCHEID (13) werden Progressive Paralyse und Taboparalyse zusammengefasst und unter dem Oberbegriff der Progressiven Paralyse dargestellt.

101 Patienten (61 Männer und 40 Frauen) wurden vom 1.1.1953 bis zum 31.12.1967 an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin wegen einer Progressiven Paralyse stationär behandelt.

Zur Behandlung der Progressiven Paralyse werden heute noch kombinierte Penicillin-Fieberturen der alleinigen Penicillintherapie vorgezogen (7, 40, 47). Schwere psychische Störungen sollen sich nach der Fiebertherapie und besonders nach der Malariatherapie besser zurückbilden als nach der Penicillintherapie (7). Das "paralytische Liquorsyndrom" soll unter der Penicillin- wie unter der Fiebertherapie ähnliche Rückbildungstendenzen zeigen.

Bis 1961 wurde die Progressive Paralyse an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin vorwiegend mit kombinierten Penicillin-Fieberturen behandelt (s.Tab. 14). Danach folgte man mehr und mehr der Empfehlung amerikanischer Autoren (44,70), auch bei der Progressiven Paralyse mit Penicillin allein zu behandeln. In schweren Fällen, bei denen mehrere Penicillinkuren erfolglos geblieben waren, versuchte man auch noch nach 1961 das Therapieergebnis durch Fieberturen günstig zu beeinflussen.

Behandlungsform	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	insgesamt
Penicillin		2	1		3	1	2	4	4	8	3	3	6	1	3	41
Penicillin + Fieber	5	4	2	7	8	6	8	4	6	1	2		1			54
Fieber				1	2											3
unspezifische Therapie		1								1			1			3
Insgesamt	5	7	3	8	13	7	10	8	10	10	5	3	8	1	3	101

Tabelle 14

Über die Behandlung der Progressiven Paralyse an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin vom 1.1.1953 bis 31.12.1967.

Am Krankengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin soll untersucht werden, ob die Behandlungserfolge der Progressiven Paralyse nach Penicillin allein ebenso überzeugend sind wie nach kombinierter Penicillin-Fiebertherapie. Aus dem Vergleich der Ergebnisse beider Therapieformen soll entschieden werden, ob die alleinige Penicillintherapie bei der Progressiven Paralyse zu Recht die kombinierte Penicillin-Fieberbehandlung verdrängt hat.

Aus der Tabelle 14 geht hervor, dass nur 3 Patienten mit einer Progressiven Paralyse unspezifisch behandelt wurden. Bei diesen Patienten war die Progressive Paralyse nach spezifischer Behandlung zum Stillstand gekommen; die Patienten wurden wegen schwerer bestehender Restsymptomatik stationär aufgenommen. Die Therapieerfolge nach unspezifischer Therapie (s.Tab.15) geben damit auch nur eine Besserung der Restsymptomatik an; keineswegs darf daraus geschlossen werden, dass eine unspezifische Therapie eine Progressive Paralyse ausheilen könnte.

Bei insgesamt 95 Patienten wurde das Behandlungsergebnis in den Krankengeschichten notiert. Die Tabelle 15 gibt einen Überblick über die Ergebnisse nach verschiedenen Therapieformen. Von 40 Patienten, die allein mit Penicillin behandelt wurden, konnte bei 34 Patienten (85 %) eine Besserung erzielt werden; Demgegenüber wurden von 52 Patienten, die mit kombinierten Penicillin-Fieberkuren behandelt wurden, 42 (80,77 %) mit Erfolg therapiert;

Behandlungserfolg	Therapieerfolg	Misserfolg
Penicillin	34	6
Penicillin und Fieber	42	10
Fieber	1	
unspezifische Therapie	2	
Insgesamt	79	16

Tabelle 15

Der Therapieerfolg nach verschiedenen Behandlungs-
formen der Progressiven Paralyse

Die Penicillintherapie ist nach diesen Ergebnissen der kombinierten Penicillin-Fiebertherapie sogar überlegen. Allerdings wurde in Tabelle 15 der Therapieerfolg allein nach der Besserung des klinischen Bildes beurteilt.

Zu den Tabellen 16 und 17 wurde der Therapieerfolg neben der Besserung des klinischen Bildes nach Liquorkontrollen und Nachbeobachtungszeit ausgewertet. Es fällt auf, dass bei der alleinigen Penicillintherapie nach Nachbeobachtungszeiten über 6 Monate kein negatives Behandlungsergebnis mehr verzeichnet wurde. Bei der kombinierten Penicillin-Fiebertherapie wurden bei 2 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von über 6 Monaten negative Behandlungsergebnisse festgestellt. Bei einem dieser zwei Patienten zeigte der Liquor über 6 Jahre unter kombinierter Penicillin-Fiebertherapie keine Rückbildungstendenz. Der andere erfolglos behandelte Patient war über zwei Jahre nachbeobachtet worden; der Liquor war bei ihm aber nicht kontrolliert worden.

22 Patienten mit kombinierten Penicillin-Fieberturen wurden länger als 6 Monate nachbeobachtet; bei 19 Patienten wurde der Liquor kontrolliert. Zwei der 22 Patienten zeigten keine Besserung ihrer Befunde. 91 % wurden also erfolgreich behandelt. Dagegen wurden 16 Patienten mit alleiniger Penicillintherapie länger als 6 Monate nachbeobachtet; bei 14 dieser Patienten wurden Liquorkontrollen durchgeführt. Bei

Nachbeobachtungs- zeit in Monaten	keine Liquorkontrolle Erfolg **	Liquorkontrolle Erfolg und Misserfolg *	Liquorkontrolle Erfolg und Misserfolg und gebesserter Liquor ** Liquor *
bis zu 6 Mon.	12	5	6 1
6-12	1		6
12-18			1
18-24	1		2
24-30			1
30-36			2
54-60			1
84-90			1
** 34 = Summe der Erfolge * 6 = Summe der Misserfolge <u>Tabelle 16</u> Nachbeobachtungszeit und Liquorkontrollen bei der Penicillin-Therapie unter der Berücksichtigung des Behandlungserfolges bei der Progressiven Paralyse.			

Nachbeobachtungs- zeit in Monaten	keine Liquorkontrolle Erfolg **	Misserfolg *	Liquorkontrolle Erfolg und gebesserter Liquor **	Misserfolg und ungebesserter Liquor *
bis zu 6 Mon.	14	8	8	
6-12			6	
12-18			1	
18-24	1		1	
24-30	1	1		
30-36			2	
48-54			1	
54-60			1	
60-66			1	
66-72			4	
72-78				1
90-96			1	
** 42 = Summe der Erfolge * 10 = Summe der Misserfolge <u>Tabelle 17</u> Nachbeobachtungszeit und Liquorkontrollen bei der kombinierten penicillin-Fiebertherapie unter Berücksichtigung des Behandlungserfolgs				

allen 16 Patienten trat eine Besserung nach der Therapie ein. Die Liquorsanierung verlief unter beiden Therapieformen gleichartig: zuerst nahm die Zellzahl ab, dann ging die Eiweisserhöhung und die Vermehrung der Globuline zurück. Kolloidreaktionen, Flockungs- und Komplementbindungsreaktionen bildeten sich am spätesten zurück. Aus dem Vergleich der Ergebnisse nach beiden Therapieformen ergibt sich, dass die alleinige Penicillintherapie zumindest Gleichwertiges zu leisten vermag wie die kombinierte Penicillin-Fiebertherapie.

Bei der Progressiven Paralyse soll der Einfluss der beiden Therapieformen auf psychische Störungen gesondert untersucht werden, weil manche Autoren (7, 40, 47) behaupten, dass die Fiebertherapie psychische Störungen besser beeinflusse als die Penicillintherapie.

Bei 68 Patienten wurde der psychische Befund vor und nach der Behandlung in den Krankenblättern aufgezeichnet. Von diesen 68 Patienten waren 31 mit Penicillin allein, 37 mit kombinierten Penicillin-Fieberkuren behandelt worden. Bei 13 Patienten blieb der psychische Befund nach der Behandlung ungebessert; vier dieser 13 Patienten waren mit Penicillin allein, 9 mit Penicillin-Fieberkuren behandelt worden. Dieses Ergebnis lässt sicher nicht den Schluss zu, dass Fieberkuren die psychische Symptomatik besser beeinflussen als Penicillinkuren.

Die Schlussfolgerung, dass Penicillin allein die psychische Symptomatik besser beeinflusse als die Fiebertherapie, darf aber auch nicht gezogen werden. Diese 9 Patienten, die ohne Erfolg mit Penicillin-Fieberturen behandelt worden waren, waren alle schon mindestens einer Penicillinkur unterzogen worden. Diese Penicillinuren hatten die psychische Symptomatik nicht beeinflusst; ebensowenig brachte aber die Fieberbehandlung eine Besserung der psychischen Symptomatik. Der Verdacht liegt nahe, dass bei diesen Patienten zum Zeitpunkt der Therapie schon irreversible Schädigungen des Zentralnervensystems vorgelegen haben.

3.4.3. Auswertung in Abhängigkeit von der Dosierung

Über die Dosierung von Penicillin zur Therapie der Neurolues ist man sich bis heute noch nicht einig. In den U.S.A. wird die Neurolues mit einer Penicillinkur von 6 Mill.E. eines Depotpenicillins behandelt. DATNER, STOKES und HAHN (44, 69, 119) sehen eine Kur dieser Dosierung für alle Formen der Neurolues als ausreichend an. Nur bei Therapiemisserfolg werden Wiederholungskuren von 6 Mill E. Penicillin empfohlen. Dagegen sind sich europäische Autoren nicht einmal darüber einig, ob Penicillin allein oder besonders bei schwereren Erkrankungen in Kombination mit Fieberturen verwendet werden soll. So ziehen WEINGARTEN und SCHUBERT (7, 113) bei der progressiven Paralyse kombinierte Penicillin-Fieberturen der alleinigen Penicillinbehandlung vor. GUMPESBERGER (68) dagegen sieht Kuren von 6 Mill.E. eines Depotpenicillins für alle Formen der Neuro-

lues als ausreichend an; nur bei Misserfolg hält er eine zweite Penicillinkur von 9-12 Mill.E. für erforderlich. MEYER (92) empfiehlt drei Penicillinkuren von 14 Mill.E.; KIMMIG (87) sieht zur Behandlung der Neurolues drei Sicherheitskuren von 36 Mill.E. als notwendig an.

Die oben angeführten Meinungen über die notwendige Dosierung des Penicillins zur Behandlung der Neurolues differieren sehr voneinander. Als notwendige Dosierung zur Behandlung einer Krankheit ist die Menge eines Medikaments anzusehen, die

1. den Therapieerfolg mit grösstmöglicher Wahrscheinlichkeit herbeiführt

und

2. möglichst wenig Nebenwirkungen hervorruft.

Um die erforderliche Dosis eines Medikaments zur Behandlung einer bestimmten Krankheit zu ermitteln, müssen Patienten mit unterschiedlich hohen Dosen behandelt werden. Aus den positiven Behandlungsergebnissen wird die niedrigste Dosierung herausgesucht, die möglichst viele Therapieerfolge und wenig Nebenwirkungen verursacht hat.

Am Krankengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin soll untersucht werden, welche Penicillindosierung die höchste Erfolgsquote hat. Des weiteren soll geprüft werden, ob bei mehreren Sicherheitskuren bessere Ergebnisse erzielt werden als bei Einzelkuren und ob die kombinierte Penicillin-Fiebertherapie der alleinigen Penicillinbehandlung vorzuziehen ist. Anschliessend soll untersucht werden, ob der Therapieerfolg bei den einzelnen Krank-

heitsbildern von der Dosierung abhängig ist. Da diese Untersuchung retrospektiv ist, können nur die Penicillindosierungen hinsichtlich ihres Therapieerfolges geprüft werden, die während des Untersuchungszeitraumes vom 1.1.1953 bis 31.12.1967 an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin angewendet wurden.

Vom 1.1.1953 bis 31.12.1956 wurden vorwiegend Kuren von 10 Mill.E. durchgeführt; vom 1.1.1957 bis 31.12.1959 kamen Kuren von 12.Mill.E. zur Anwendung; nach dem 1.1.1960 wurde fast ausschliesslich mit Kuren von 15.Mill.E. behandelt. Bei leichteren Fällen von Neurolues wurde stationär meist nur eine Penicillinkur durchgeführt. Den Patienten wurde empfohlen, sich ambulant zwei weiteren Penicillin-Sicherheitskuren zu unterziehen. Bei Misserfolgen nach der ersten Penicillinkur wurde bis 1958 häufig stationär eine Fiebertkur angeschlossen. Nach 1958 wurden bei Misserfolgen nach einer Penicillinkur weitere Penicillinkuren stationär durchgeführt.

Die Tabelle 18 gibt Auskunft über Therapieerfolge und Misserfolge nach unterschiedlich hoher Dosierung und nach einer oder mehreren Penicillin- oder Penicillin-Fiebertkuren. Als Therapieerfolg wird in dieser Tabelle jede Besserung der neurologischen und psychischen Symptomatik und des Allgemeinbefindens gewertet. Der Einfluss unterschiedlicher Dosierung auf die Liquorsanierung wird gesondert in Tabelle 19 dargestellt. In der Tabelle 18 fällt auf, dass nach einzelnen Penicillinkuren die Misserfolgs-

Kuren Penicillin → ↓	E r f o l g		M i s s e r f o l g		n
	10 Mill.E.	12 Mill.E.	10 Mill.E.	12 Mill.E.	
1	14	23	11	8	128
2		6		1	50
3		1			21
1 + Fieber	15	21	2	9	61
2 + Fieber		6			14
3 + Fieber				1	7
4 + Fieber				2	1
5 + Fieber					1

Tabelle 18

Therapieergebnis in Abhängigkeit von der Dosierung und der gewählten Therapieform bei der Progressiven Paralyse.

rate sehr hoch ist. Bei Einzelkuren von 10 Mill.E. beträgt die Misserfolgsrate 44 %, bei Einzelkuren von 12 Mill.E. 25,8 %, und bei Einzelkuren von 15 Mill.E. 18,05 %. Die schlechtesten Ergebnisse findet man also nach Einzelkuren von 10 Mill.E. bei dem Krankengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin.; sie sind demnach zurecht nach 1957 nicht mehr angewendet worden. Auch nach Einzelkuren von 12 Mill.E. wurden häufiger Misserfolge beobachtet als nach Einzelkuren von 15 Mill.E.; deshalb werden seit 1960 nur noch Kuren von 15 Mill.E. durchgeführt.

Gegenüber den relativ hohen Misserfolgsquoten nach Einzelkuren beträgt die Misserfolgsquote nach zwei Penicillinkuren von 15 Mill.E. nur 2,27 %. Nach zwei Sicherheitskuren von 12 Mill.E. wurden an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin keine Misserfolge beobachtet. Nun ist die Patientenzahl von 44 mit zwei Kuren von 15 Mill.E. gegenüber der Patientenzahl von 6 mit zwei Kuren von 12 Mill.E. zu unterschiedlich, um sie vergleichen zu können. Es darf daher keineswegs geschlossen werden, dass zwei Sicherheitskuren von 12 Mill.E. einen Therapieerfolg eher garantieren als zwei Penicillinkuren von 15 Mill.E.. Misserfolge nach drei Penicillinkuren wurden nicht beobachtet.

Nach Penicillin-Fieberkuren ergaben sich folgende Misserfolgsquoten! Bei einer Penicillinkur kombiniert mit Fieber beträgt die Misserfolgsrate 11,76 %, bei einer Penicillinkur von 12 Mill.E. kombiniert mit Fieber 30 %, bei

einer Penicillinkur von 15 Mill.E.
kombiniert mit einer Fieberkur wurden keine
Misserfolge beobachtet.

Bei den Patienten, bei denen zwei Penicillin-
kuren und eine Fieberkur durchgeführt wurden,
ergab sich folgendes Bild:

Die Patienten, die zwei Penicillinkuren von
12 Mill.E. und eine Fieberkur verabreicht
bekamen, wurden alle erfolgreich behandelt;
bei den Patienten, die zwei Kuren von 15 Mill.E.
und eine Fieberkur erhalten hatten, betrug die
Misserfolgsquote 12,5 %. Trotz der hohen
Dosierung von zwei Penicillinkuren und einer
Fieberkur ergab sich eine relativ hohe Miss-
erfolgsquote, höher als nach zwei Penicillin-
kuren. Das ist dadurch zu erklären, dass es
sich um Patienten mit besonders schweren Krank-
heitsbildern wie einer Progressiven Paralyse
handelte, bei denen erwartungsgemäss häufiger
Therapiemisserfolge verzeichnet werden müssen.
Neben der Schwere des Krankheitsbildes ist für
die Rückbildungsfähigkeit der neurologischen
und psychischen Symptomatik sicher die Dauer
dieser Symptomatik verantwortlich. Sind nämlich
schon irreversible Schäden am zentralnervösen
Gewebe eingetreten, dann können diese durch
keine Therapie mehr beeinflusst werden.
Irreversible zentralnervöse Schäden sind
sicherlich auch für die hohe Misserfolgsrate
von 28,57 % nach drei Penicillinkuren von
15 Mill.E. und einer Fieberkur verantwortlich.
zu machen. Ein Patient erhielt vier Penicillin-
kuren und Fiebertherapie, ein Patient erhielt
fünf Penicillinkuren und Fiebertherapie; beide
Patienten wurden erfolgreich behandelt.

Vergleicht man die Therapieerfolge nach zwei Penicillin-kuren mit den Erfolgen nach einer Penicillin-kur kombiniert mit Fieber, so stellt man fest, dass zwei Penicillin-kuren den Krankheitsverlauf offensichtlich günstiger beeinflussen als eine kombinierte Penicillin-Fieberkur. Es ergeben sich folgende Therapieerfolgsquoten: mit zwei Penicillin-kuren unabhängig von der Dosierung pro Kur wurden 97,73 % erfolgreich behandelt; mit einer kombinierten Penicillin-Fieberkur unabhängig von der Penicillindosierung wurden nur 81,97 % erfolgreich behandelt. Bei erfolgloser erster Penicillin-kur sollte daher eine zweite Penicillin-kur angeschlossen werden.

Der Vergleich der Erfolge nach drei Penicillin-kuren und nach zwei Penicillin-kuren kombiniert mit Fieber fällt auch zugunsten der alleinigen Penicillintherapie aus. Nach drei Penicillin-kuren konnte eine Erfolgsquote von 100 % notiert werden gegenüber einer Erfolgsquote von 92,87 % nach zwei Penicillin-kuren und einer Fieberkur. Allerdings muss der Erfolg der alleinigen Penicillintherapie eingeschränkt werden. Hier wurde die Entscheidung, ob eine dritte Penicillin-kur oder eine Fieberkur gewählt wurde, oft vom Schweregrad der Krankheit beeinflusst. Die Misserfolge nach mehreren Penicillin-kuren und einer Fieberkur wurden ausschliesslich bei Krankheitsbildern mit Defekten registriert.

In Tabelle 19 wird die Liquorsanierung nach verschiedenen Penicillindosierungen und nach kombinierten Penicillin-Fieberkuren dargestellt. Eine Korrelation zwischen klinischer Remission und Liquorsanierung kann schlecht hergestellt

Kuren Penicillin→ ↓	E r f o l g			M i s s e r f o l g			n
	10 Mill.E.	12 Mill.E.	15 Mill.E.	10 Mill.E.	12 Mill.E.	15 Mill.E.	
1	4	5	18	1	1	3	32
2		3	21			1	25
3			16				16
1 + Fieber	5	11	4	1			21
2 + Fieber		3	4			1	8
3 + Fieber			5				5
4 + Fieber			2				2
5 + Fieber			2				2

Tabelle 19

Liquorsanierung in Abhängigkeit von der Dosierung und der gewählten Therapieform.

werden, da längst nicht alle Patienten einer Liquorkontrolle zustimmen. Aus der Tabelle 19 ist jedoch mit Sicherheit abzulesen, dass offensichtlich nach einzelnen Penicillin-kuren der Liquor seltener saniert wurde als nach mehreren Penicillin-kuren und nach kombinierten Penicillin-Fiebr-kuren.

In den Tabellen 20, 21 und 22 wird die Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Dosierung bei den einzelnen neuroluischen Krankheitsbildern dargestellt. Dabei fällt auf, dass bei allen Neuro-luesformen die meisten Misserfolge nach einer Penicillinkur gesehen wurden. Allerdings ergeben sich verschiedene Misserfolgsquoten für die einzelnen Krankheitsbilder: für die Lues cerebro-spinalis 24,09 % für die Tabes dorsalis 22,22 % und für die Progressive Paralyse 33,33 %. Einzelne Penicillin-kuren sind also auf keinen Fall ausreichend. Dagegen wurde nach einer Penicillin- und einer Fiebrkur bei der Lues cerebrospinalis 5,55 % Misserfolge, bei der Tabes dorsalis 25 % Misserfolge und der Progressiven Paralyse 22,85 % Misserfolge registriert. Nach der kombinierten Penicillin-Fiebrtherapie (mit einer Penicillinkur) ergeben sich - ausgenommen die Tabes dorsalis - wesentlich günstigere Ergebnisse als nach einer Penicillinkur. Nach zwei Penicillin-kuren (insgesamt 50 Patienten) wurde nur noch ein negatives Behandlungsergebnis bei einem Patienten mit einer Lues cerebrospinalis verzeichnet (Misserfolgsquote 2 %); dagegen wurde nach zwei Penicillin-kuren und einer Fiebrkur noch ein Patient mit einer Progressiven Paralyse erfolglos behandelt (Misserfolgsquote 7,14 %).

Kuren Penicillin → ↓	E r f o l g 10 Mill.E. 12 Mill.E. 15 Mill.E.		M i s s e r f o l g 10 Mill.E. 12 Mill.E. 15 Mill.E.		n
1	11	12	40	8	83
2		2	22		25
3		1	4		5
1 + Fieber	5	7	5	1	18
2 + Fieber		2	1		3
3 + Fieber				1	1

Tabelle 20

Abhängigkeit des Therapieerfolges von der Therapieform und der Penicillindosierung bei der Lues cerebrospinalis.

Kuren Penicillin → ↓	E r f o l g		M i s s e r f o l g		n
	10 Mill.E.	12 Mill.E.	15 Mill.E.	10 Mill.E.	
1	3	7	11	1	27
2		2	11	3	23
3			6		6
1 + Fieber	2	2	2	2	8
2 + Fieber			2		2
3 + Fieber					

Tabella 21

Abhängigkeit des Therapieerfolges von der Penicillindosierung und der Therapieform bei der Tabes dorsalis.

Tabelle 21

Abhängigkeit des Therapieerfolges von der Penicillindosierung und der Therapieform bei der Tabes dorsalis.

Aus diesen Ergebnissen muss gefordert werden, dass jeder Patient drei Penicillinkuren von 12.Mill.E. oder 15 Mill. E. erhält. Da mehr Erfolge nach zwei und mehr Penicillinkuren verzeichnet wurden als nach kombinierter Penicillin-Fiebertherapie, kann auf Fieberkuren verzichtet werden.

3.4.4. Auswertung in Abhängigkeit von den Nebenwirkungen

Neben seiner Wirksamkeit wird ein Medikament nach der Art und der Häufigkeit seiner Nebenwirkungen beurteilt werden müssen. Diese Nebenwirkungen können

1. toxischer Natur sein,
2. allergischer Natur sein,
3. sekundäre Wirkungen sein
(unerwünschter Nebeneffekt bei Wirkungseintritt eines Medikaments: z.B. Freisetzung von Endotoxinen nach Vernichtung von Bakterien durch Antibiotica).

Daneben sind noch seltenere Nebenwirkungen aufgrund von Idiosynkrasie und Fermentmangel bei Früh- und Neugeborenen bekannt. Diese Nebenwirkungen spielen bei der Therapie der Lues keine Rolle.

Zu den unter 3 angeführten sekundären Wirkungen gehört die JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion, die bei der Behandlung der Lues mit einem stark treponemiziden Medikament auftreten kann.

Die an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin zur Behandlung der Neurolues verwendeten Medikamente sollen hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen untersucht werden. Unter diesem Kapitel sollen alle,

auch die zur Vorbehandlung verwendeten Pharmaka wie Quecksilber, Jod, Wismut und Salvarsan hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen geprüft werden. Des weiteren soll untersucht werden, ob die Häufigkeit der Nebenwirkungen vom neuroluischen Erkrankungsbild abhängig ist. Eine Abhängigkeit vom Krankheitsbild ist allerdings nicht für toxische und allergische Nebenwirkungen zu erwarten, da deren Wirkungsmechanismen vom Krankheitsbild unabhängig sind. MOORE (97) sah bei der Progressiven Paralyse mehr JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen als bei der Lues cerebrospinalis und der Tabes dorsalis.

Quecksilber

Insgesamt 8 Patienten wurden mit Quecksilber-Schmierkuren behandelt und zwar: 1 Patient mit einer Lues cerebrospinalis, 6 Patienten mit einer Tabes dorsalis und 1 Patient mit einer Progressiven Paralyse. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Jod

Bei insgesamt 141 Patienten wurde Jod verabreicht. (63 Patienten mit einer Lues cerebrospinalis, 37 mit einer Tabes dorsalis und 41 mit einer Progressiven Paralyse.) Drei Patienten mit einer Tabes dorsalis bekamen ein allergisches Exanthem. Das sind 2,12 %. Toxische Nebenwirkungen traten nicht auf.

Wismut

111 Patienten wurden mit Wismut behandelt. 49 dieser Patienten waren an einer Lues cerebrospinalis, 25 an einer Tabes dorsalis und 37 an einer Progressiven Paralyse erkrankt. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Salvarsan

Neo-Salvarsan wurde bei 5 Patienten angewendet. 4 Patienten waren an einer Lues cerebrospinalis, 1 Patient an einer Progressiven Paralyse erkrankt. Bei einem Patienten traten während der Behandlung toxische Allgemeinreaktionen wie Übelkeit und Abgeschlagenheit auf. Das ist eine Nebenwirkungsrate von 20 %. Einschränkend muss aber betont werden, dass ein Kollektiv von 5 Patienten zu klein ist, um daraus eine Signifikanz abzuleiten.

Fieberbehandlung

Pyripher

Pyripher-Fieberkuren wurden bei 77 Patienten verabreicht. 21 Patienten waren an einer Lues cerebrospinalis, 13 an einer Tabes dorsalis, 43 an einer Progressiven Paralyse erkrankt. Nebenwirkungen traten bei 8 Patienten auf. Bei einer Patientin mit einer Progressiven Paralyse trat während der 2. Pyripherzacke akut eine cardiale Dekompensation auf, obwohl vorher keine Anzeichen für eine verminderte cardiale Leistungsfähigkeit bestanden haben. Bei 7 Patienten traten während der Pyripherbehandlung Symptome auf, die als JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen gedeutet werden müssen. Bei einer Patientin, deren Kasuistik bei der Malaria-Therapie beschrieben wird, Krankengeschichte Nr. 195/58, trat unter der Pyripher-Kur Erbrechen auf. Bei 3 Tabikern exacerbierten während der Pyripher-Kuren die tabischen Schmerzen. Eine Verstärkung oder ein Auf-flackern schon vorhandener luischer Symptomatik wird als typisch für die JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion angesehen. So muss auch die Exacerbation tabischer Schmerzen als JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion gedeutet werden. Alle 3 Tabiker bestanden auf dem Abbruch der begonnenen Pyripher-Kuren.

Daneben traten unter Pyrifer-Kuren zwei akut delirante und ein apoplektiformes Geschehen auf, die als JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen aufgefasst wurden.

1. H.P. ♀ 911/53

55-jährige Patientin. Luische Infektion nicht bekannt. Bei der stationären Aufnahme 1953 wurde folgender Befund erhoben:

Absolute Pupillenstarre, gesteigerte Arm- und Beinreflexe sowie allgemeine Hyperaesthesia und -algesie. Sprache unartikulierte, Gang ataktisch. Psychisch: Nachlassen der Konzentrationsfähigkeit und des Gedächtnisses. Spezifisch positive Blutbefunde. Lumbalpunktion verweigert.

Diagnose: Lues cerebrospinalis.

Therapie: Pyrifer-Kur. Unter der zweiten Pyriferzacke wurde die Patientin benommen, war kaum ansprechbar und musste gefüttert werden. Abbruch der Pyrifer-Kur. Anschliessend Behandlung mit Wismut und Penicillin. Unter Penicillin hellte die Psyche der Patientin wieder auf, die Sprache wurde artikuliert, der Gang verlor weitgehend die ausfahrenden, überschüssigen Bewegungen. Konzentrationsfähigkeit und Gedächtnisleistung besserten sich.

2. F.E. ♀ 85/57

56-jährige Frau, die 1945 luischeinfiiziert wurde. Anschliessend spezifische Behandlung mit Neo-Salvarsan und einer Fieberkur.

Aufnahmebefund 1957 Psychiatrische und Neurologische Klinik der Freien Universität Berlin: Pupille re > li, träge Pupillenreaktion auf Licht, schwer auslösbare Reflexe, Hyperaesthesia an den

Extremitäten, Taubheitsgefühl in beiden Beinen, FNV unsicher, ataktischer Gang, Appetitlosigkeit. Psychisch: Affektlabilität. Lues-spezifische positive Blut- und Liquorbefunde. Diagnose: Taboparalyse. Therapie: Beginn mit einer Pyripher-Kur. Unter der dritten Pyriferzacke wird die Patientin unruhig, benommen, nässt ein. Abbruch der Pyrifer-Kur. Weiterbehandlung mit Penicillin. Entlassung: keine Sensibilitätsstörungen mehr; Gang kaum noch ataktisch; psychisch: Affektlabilität gebessert. Keir Serum- und Liquorkontrolle.

3. M.J. ♂ 253/56

59-jähriger Mann, der 1921 eine Lues erworben hatte. Anschliessend spezifische Behandlung mit 6 Neo-Salvarsan-Kuren und einer Quecksilberschmierkur. 1956 stationäre Aufnahme Psychiatrische und Neurologische Klinik Freie Universität Berlin: Aufnahmebefund: Anisokurie, träge Lichtreaktionen der Pupillen, Hypoacusis beiderseits, Ruhetremor der Hände, schwach auslösbare Armreflexe, PSR und ASR nicht auslösbar, FNV und KHV unsicher, ataktischer Gang. Lues-spezifische Blut- und Liquorbefunde. Diagnose: Lues cerebros spinalis. Therapie: Pyrifer-Kur. Patient erlitt unter der 7. Fieberzacke einen apoplektischen Insult mit Halbseitensymptomatik und Benommenheit. Nach Abbruch der Pyrifer-Kur wurde Patient mit 6 Bismogenol-Injektionen und einer Penicillinkur von 12 Mill.E. behandelt. Er erholte sich weitgehend von dem insultartigem Geschehen. Bei der Entlassung war der Patient wieder gehfähig, Ruhetremor und Ataxie hatten sich zurückgebildet.

Bei 8 Patienten traten während der Pyrifer-Behandlung Nebenwirkungen auf, von denen 7 als JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion gedeutet wurden. Das sind 7,78 %. Todesfälle wurden unter der Pyrifer-Therapie nicht beobachtet.

Malaria

25 Patienten wurden mit Malaria-Kuren behandelt. 3 dieser Patienten litten an einer Lues cerebrospinalis, 2 an einer Tabes dorsalis, 20 an einer Progressiven Paralyse. 7 Patienten wurden vorher ausserdem mit einer Pyrifer-Kur behandelt. Bei 6 Patienten wurden Nebenwirkungen beobachtet. 5 dieser 6 Patienten waren an einer Progressiven Paralyse, 1 an einer Tabes dorsalis erkrankt. Die Kollektive der anderen Neuroluiker sind aber gegenüber dem Kollektiv der Malaria-behandelten Progressiven Paralytiker zu klein, so dass man sie nicht mit einander vergleichen kann oder eine spezifische Nebenwirkungsrate der Malaria-behandlung für eine bestimmte Neuroluesform errechnen kann. Bei 2 Patienten musste die Malaria-Kur wegen beginnender cardialer Dekompensation abgebrochen werden. Eine Patientin erlitt während der Malaria-Kur einen epileptischen Anfall, der als JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion angesehen wird, da die Patientin keine Anfallsanamnese hatte.

1. K.E. ♀ 195/58

45-jährige Patientin, die sich 1945 eine Lues zugezogen hatte.

1958 stationäre Aufnahme an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin.

Aufnahmebefund: unausgiebige Lichtreaktionen der Pupillen, grobschlägiger Endstellnystagmus, Sprache: skandierend, verwaschen, PSR re > li, BDR re abgeschwächt.

Psychisch: Perseveration, distanzloses Verhalten, herabgesetzte Merkfähigkeit, läppisches und flaches Affektverhalten.

Stark positive Lues-spezifische Serum- und Liquorbefunde.

Diagnose: Progressive Paralyse

Therapie: Vorbehandlung mit Jod; eine Penicillin-kur von 10 Mill.E.. Beginn einer Pyrifer-Kur.

Während der Pyrifer-Fieberzacken Erbrechen. Abbruch nach 5 Pyrifer-Zacken. Beginn einer Malaria-Kur.

Auch unter den Malaria-Fieberzacken Erbrechen und allgemeine Klagsamkeit. Unter der 8.Malaria-Fieber-zacke epileptischer Anfall. Abbruch der Malaria-Behandlung, da eine Anfallsanamnese bei der Patientin nicht bekannt war.

Bei der Entlassung hatte sich die Sprache weitgehend normalisiert; distanzloses Verhalten war nicht mehr feststellbar; die Perseverationsneigung hatte abgenommen.

Die Lues-spezifischen Serum- und Liquorbefunde waren bei der Entlassungskontrolle stark rückläufig.

Drei Patienten verstarben während der Malaria-Behandlung.

1. E.H. ♂ 660/57

60-jähriger Patient, luische Infektion unbekannt. 1957 Psychiatrische und Neurologische Klinik der Freien Universität Berlin, Aufnahmebefund: Reduzierter Allgemeinzustand. Neurologisch: Anisokurie, keine Reaktion auf Licht, Facialisschwäche links, Hypoacusis links, Beinsehnenreflexe kaum auslösbar, Koordinationsstörungen links. Psychisch: o.B. Lues-spezifische Blutreaktionen positiv, Liquor: Cardiolipin-Flockungstest positiv, TPI negativ. Diagnose: Tabes dorsalis.

Therapie: Pyrifer-Fieberkur mit 8 Pyrifer-Zacken, nur schwache Fieberreaktion bis 38,2° C. Beginn einer Malariakur. Unter Malaria zunehmend lanzinierende Schmerzen. Wegen cardialer Dekompensation Abbruch nach der 5. Malaria-Fieberzacke. Danach trotz intensiver Herz- und Kreislauftherapie zunehmende Verschlechterung. Exitus letalis unter den Zeichen des Herz- und Kreislaufversagens.

2. S.C. ♂ 1058/59

62-jähriger Rentner; luische Infektion unbekannt. Oktober 1959 stationäre Aufnahme Psychiatrische und Neurologische Klinik der Freien Universität Berlin. Befund: träge Pupillenreaktion auf L und C, latente Rechtssymptomatik, Babinski: rechts positiv, ASR Ø, Ataxie, verwaschene Sprache.

Psychisch: schwere Merkfähigkeitsstörungen, Antriebsmangel, zeitlich und örtlich desorientiert. Lues-spezifische Blut- und Liquorreaktionen.

Diagnose: Progressive Paralyse.

Therapie: Penicillinkur von 10 Mill.E.. Danach erstaunliche Aufhellung im psychischen Bild. Der vorher stark antriebsgestörte Patient wird jetzt sogar Verursacher von Misshelligkeiten im Zimmer. Auch Besserung der neurologischen Symptomatik: Pupillen reagieren wieder prompt.

Im Anschluss an die Penicillinkur Malaria-Kur. Der Patient verschlechterte sich akut, während der Malaria-Kur und verstarb unter der 9. Malaria-Zacke unter den Zeichen des Herz- und Kreislaufversagens trotz Herz- und Kreislauftherapie.

3. S.R. ♂ 1076/55

29-jähriger Stahlbauschlossler; luische Infektion unbekannt. Dezember 1955 stationäre Aufnahme Psychiatrische und Neurologische Klinik der

Freien Universität Berlin. Befund: Neurologisch: Pupillenreaktion auf Licht re träge, PSR und ASR li>re, verwaschene Sprache. Psychisch: verlangsamt, Merkfähigkeit herabgesetzt, schwere Störungen des Alt- und Neugedächtnisses. Lues-spezifische Blut- und Liquorbefunde. Diagnose: Progressive Paralyse. Therapie: Bismogenol, Kaliumjodat, 10 Mill.E. Penicillin, Pyripher-Kur von 12 Zacken, Malaria-Kur von 12 Zacken. Etwa 3 Monate nach Beginn der Malaria-Kur erkrankte der Patient an einer Hepatitis mit schwerem progredienten Verlauf; Leberkoma eine Woche nach Auftreten des Ikterus, tonisch-klonische Krampfanfälle. Exitus letalis im Leberversagen.

Bei dem letzten Patienten ist der Zusammenhang zwischen Malariatherapie und dem tödlichen Ausgang nicht ganz sicher. Nach der Inkubationszeit von 90 Tagen und der entsprechenden Anamnese handelt es sich bei der Hepatitis sicherlich um eine serologische Form. Allerdings kommen für die Übertragung von Hepatitisviren alle Spritzenbehandlungen, nicht nur die Malariatherapie in Frage.

Die Möglichkeit der Übertragung von Hepatitisviren ist allerdings bei einer Injektion von Malariablut durch massive Einschwemmung grösser als bei anderen Spritzenbehandlungen durch Verunreinigung von Spritzen. Ein Kausalzusammenhang zwischen der Malariabehandlung und dem Tod des Patienten im Leberkoma ist zwar wahrscheinlich aber nicht zu beweisen.

Bei 24 % der Patienten traten unter der Malaria-therapie Nebenwirkungen auf. Bei zwei Patienten besteht ein sicherer ursächlicher Zusammenhang zwischen Exitus letalis und Malariatherapie. Das sind 8 %.

Penicillin

328 Patienten wurden mit Penicillin allein oder in Kombination mit anderen Medikamenten behandelt. 153 der mit Penicillin behandelten Patienten litten an einer Lues cerebrospinalis, 70 an einer Tabes dorsalis, 95 an einer Progressiven Paralyse.

Bei 41 der 328 Patienten wurden Nebenwirkungen beobachtet. Bei 12 Patienten traten unter der Penicillintherapie Allergien auf. Bei 9 Patienten handelte es sich um allergische Hauterscheinungen leichteren Charakters. Bei 3 Patienten traten schwere urticarielle Exantheme auf. Bei 3,65 % wurden also Allergien beobachtet. Nicht berücksichtigt wurden die Patienten, bei denen unter vorangegangenen Penicillinbehandlungen eine Allergie gegen Penicillin bekannt geworden war. Diese Patienten wurden nicht mehr mit Penicillin behandelt.

JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen wurden bei 28 Patienten beobachtet. Bei 22 Patienten traten JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen leichteren Ausmasses wie BSG-Anstieg und subfebrile Temperaturen auf (s. Tab. 24). JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen stärkeren Ausmasses wurden bei drei Patienten beobachtet.

Erkrankung	BSG-Anstieg	subfebrile Temperaturen	Gesamtzahl der Behandelten
Lues cerebrospinalis	3	6	153
Tabes dorsalis	3	3	70
Progressive Paralyse	4	3	95

Tabelle 24

JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen leichteren
Ausmasses unter der Penicillintherapie.

1. D.E. ♀ 301/65

41-jährige Sachbearbeiterin, luische Infektion nicht bekannt. März 1965 stationäre Aufnahme an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin.

Aufnahmebefund: neurologisch: entrundete linke Pupille, verzögerte Lichtreaktion links, ASR und PSR nicht auslösbar, ataktischer Gang, herabgesetzte Berührungs- und Schmerzempfindlichkeit der Füße bis zum Knöchel, Kältegefühl und Hyperpathie der unteren Extremitäten, Stuhlinkontinenz.

Psychisch: unauffällig.

Stark positive Lues-spezifische Blut- und Liquorbefunde.

Diagnose: Tabes dorsalis.

Therapie: Eine Penicillinkur von 15 Mill.E. Megacillin.

Am 5.Tag der Penicillinkur Schwindelanfälle, zeitweiliges Erbrechen und Beklemmungsgefühl in der Herzgegend. Penicillinkur wird mit leicht reduzierter täglicher Dosis fortgeführt. Am 7.Tag der Penicillinkur Besserung der Schwindelanfälle, kein Erbrechen und kein Beklemmungsgefühl mehr. Bei der Entlassung keine wesentliche Besserung des neurologischen Befundes; Inkontinenz des Stuhlgangs hat jedoch nachgelassen; kein Titer-rückgang der Blut- und Liquorbefunde.

2. S.H. ♂ 540/67

28-jähriger Patient; luische Infektion negiert.

Stationäre Aufnahme Psychiatrische und Neurologische Klinik der Freien Universität Berlin.

Aufnahmebefund: neurologisch: Ptosie der Oberlider, Anisokorie zugunsten von re, abgeschwächte Lichtreaktionen der Pupillen. Mundfacialisschwäche li. Sehnenreflexe an allen vier Extremitäten gesteigert.

Dysdiadochokinese, angedeutete Rumpfataxie.

Psychisch: unsicher, ratlos, ausgeprägte mimische Unruhe, deutlich verwaschene Sprache, Merkfähigkeit herabgesetzt, Denkablauf verlangsamt.

Lues-spezifische stark positive Blut- und Liquorreaktionen.

Diagnose: Progressive Paralyse.

Therapie: 2 Penicillinkuren von 15 Mill.E.Megacillin.

Am 6.Tag der ersten Penicillinkur wurde Patient psychotisch verwirrt, war desorientiert. Keine Änderung der Therapie. Am 9.Tag der Penicillinkur sind psychotische Störungen abgeklungen.

Bei der Entlassung deutliche Besserung der neurologischen und psychischen Symptomatik. Blut- und Liquorbefunde sind bei der Kontrolle stark rückläufig.

3. W.H. ♀ 827/65

61-jährige Hausfrau; luische Infektion nicht bekannt. August 1965 stationäre Übernahme aus dem Bethanienkrankenhaus, wo die Patientin schon mit 20 Mill.E. Penicillin behandelt worden war.

Aufnahmebefund: neurologisch: entrundete Pupillen, wechselnde Anisokorie, herabgesetzte Reaktion auf Licht, keine Konvergenzreaktion, verwaschene Sprache, Gangunsicherheit.

Psychisch: zeitweilig desorientiert, Störungen im Alt- und Neugedächtnis, halluzinante Erlebnisse.

Lues-spezifische positive Blut- und Liquorreaktionen.

Diagnose: Progressive Paralyse.

Therapie: Fortsetzung der im Krankenhaus Bethanien begonnenen Penicillintherapie. Am 3.Tag der zweiten Penicillinkur trat vorübergehend ein akut delirantes Bild mit subfebrilen Temperaturen auf, das als JARISCH-HERXHEIMER-Spätreaktion gedeutet wurde. Nach einer Woche konnte die Patientin wieder auf die offene Station zurückverlegt werden. Bei der Ent-

lassung deutliche Besserung der psychischen Störungen. Die Lues-spezifischen Blut- und Liquorreaktionen waren rückläufig.

11 Patienten starben während oder kurz nach der Penicillinbehandlung. Bei 7 Patienten besteht kein Zusammenhang zwischen Todesursache und Penicillinbehandlung. Die Todesursachen sind durch autopsische Untersuchungen des Pathologischen Institutes der Freien Universität Berlin gesichert. Ein Patient starb an seiner Grundkrankheit, einer luischen Meningoencephalitis. Zwei Patientinnen starben an einer fulminanten Lungenarterienembolie bei Lues cerebrospinalis. Ein Coecum-Carcinom war bei einem Patienten mit Tabes dorsalis die Todesursache. Eine Woche nach der Penicillintherapie kam es bei zwei Patienten mit Lues cerebrospinalis zum Herzversagen, bei denen schon vor der Therapie cardiale Dekompensationszeichen bestanden. Ein Patient mit einer Lues cerebrospinalis verstarb aufgrund seiner Abwehrschwäche an einer Cysto-Pyelitis.

Bei den übrigen 4 Patienten muss ein Zusammenhang zwischen Penicillintherapie und Todesursache im Sinne einer JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion diskutiert werden.

1. L.E. ♀ 52/59

73-jährige Patientin. 1919 luische Infektion, die bis 1926 ausgiebig behandelt wurde.

Januar 1959 stationäre Aufnahme Psychiatrische und Neurologische Klinik der Freien Universität Berlin. Aufnahmebefund: körperlich: kachektisch, allgemein stark reduzierter AZ und EZ, neurologisch: seit 9 Monaten Schütteltremor des Kopfes. Pupillenreaktion auf Licht re < li, Abweichen der Zunge nach links. BDR nicht auslösbar, FNV und KHV unsicher, Gang ataktisch.

Psychisch: Beeinträchtigung der Mnestik,
Grundantrieb gesteigert.

Lues-spezifische Blut- und Liquorkontrollen.

Diagnose: Lues cerebrospinalis vasa.

Therapie: Gefässwirksame Therapie mit Ronicol-
und Endojodin-Injektionen. Anschliessend Penicillin-
Therapie mit täglichen intramuskulären Injektionen
von 1 Mill.E. Megacillin. Am 11.Tag der Penicillin-
behandlung insultartiges Geschehen; die Patientin
wurde zunehmend delirant; sie musste gefüttert
werden. Patientin dekompensierte zusätzlich cardial
und verstarb am 7.2.1959 - 10 Tage nach dem insult-
artigen Geschehen unter den Zeichen des Herz- und
Kreislaufversagens. Die Sektion wurde von den
Angehörigen verweigert.

2. P., H.-H. ♂ 1178/53

79-jähriger Patient, Eruiierung einer luischen
Infektion wegen Störungen der Mnestik nicht möglich.
November 1953 stationäre Aufnahme an der Psychia-
trischen und Neurologischen Klinik der Freien
Universität Berlin. Aufnahmebefund: körperlich:
allgemeine fortgeschrittene Gefässsklerose und
Herzinsuffizienz, erheblich reduzierter Allgemein-
und Ernährungszustand.

Neurologisch: Pupillen eng, reaktionslos, Armsehnen-
reflexe re > li, BDR ♂, PSR und ASR re > li.

Psychisch: zeitlich und örtlich desorientiert,
Merkfähigkeit herabgesetzt, Mnestik gestört, Antrieb
reduziert.

Lues-spezifische positive Blutbefunde.

Diagnose: Lues cerebrospinalis.

Patient verstarb am 2.Tag des stationären Aufent-
haltes nach 2 Penicillin-Injektionen von 400 000 E.
unter dem Zeichen des Herz- und Kreislaufversagens.

3. N.W. ♂ 85/53

60-jähriger Bankangestellter; luische Infektion unbekannt. Januar 1953 stationäre Aufnahme an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin.

Aufnahmebefund: körperlich: o.B., neurologisch: o.B. Psychisch: Antriebshemmung, dperessiv, starres Affektverhalten.

Lues-spezifische positive Blut- und Liquorreaktionen. Diagnose: Lues cerebrospinalis.

Therapie: Kaliumjodat per os. Am 4.2. Beginn einer Penicillintherapie. Unter Penicillintherapie Fieber bis 38,5° C, das aber auf eine sich entwickelnde Bronchopneumonie bezogen wurde. Bronchopneumonie wurde am 7.2. röntgenologisch verifiziert. Noch am 14.2. Besserung des Allgemeinbefindens wegen Rückgang der Bronchopneumonie im Verlauf verzeichnet. Am 15.2. wurde Patient plötzlich sehr unruhig. Er verlor das Bewusstsein und liess Urin und Stuhl unter sich. Der Patient war dyspnoisch, von kaltem Schweiss bedeckt; Puls und Blutdruck waren nicht mehr messbar. Er verstarb schliesslich unter den Zeichen des Herz- und Kreislaufversagens. Bei der Lumbalpunktion fand sich eine intra-cranielle Blutung.

4. S.W. ♂ 1330/64

42-jähriger Patient, der 1946 eine Lues erworben hatte und anschliessend spezifisch mit Neo-Salvarsan und Bismogenol behandelt wurde.

Dezember 1964 Aufnahme an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin. Aufnahmebefund: körperlich: o.B., neurologisch: entrundete Pupillen bei mässiger Konvergenz- und fehlender Lichtreaktion; Hornhautreflexe beiderseits nicht auslösbar, im re Arm leichte Tonuserhöhung; BDR fehlend; ASR li schwach auslösbar, re fehlend, KHV ataktisch li.

Psychisch: weitgehend verlangsamt, fast apathisch bei deutlich affektiver Einengung und fast völlig fehlender Modulationsfähigkeit. Antriebs- und Willensfunktion weitgehend reduziert bei völliger Kritiklosigkeit gegenüber seiner Krankheit. Die einfachen intellektuellen Leistungen wie Rechnen waren ausserordentlich dürftig.

Stark positive Lues-spezifische Blut- und Liquorbefunde.

Diagnose: Quartäre Lues.

Therapie: Kaliumjodat. Nach 11 Tagen Beginn einer Penicillinkur. Nach drei Tagen der Penicillinkur wurde eine Besserung des psychischen Befindens im Verlauf verzeichnet. Am 4.1.1965 wurde der Patient plötzlich unruhig und kurzatmig. Nach kurzer Zeit entwickelte sich das Bild einer ausgeprägten Zyanose mit deutlich stridoröser Atmung, Benommenheit und schnellem Puls. Bewusstlosigkeit. Halbseitensymptomatik re.

Am Nachmittag Verlegung zur I.Medizinischen Klinik im Krankenhaus Westend: In den ersten Stunden vorübergehende Besserung. Abends Verschlechterung. Versuch einer Wiederbelebung durch transthorakale Herzmassage, intracardiale Injektion und künstlicher Ventilation blieben erfolglos. Diagnose: Herz- und Kreislaufversagen bei intracranieller Blutung. Sektion wurde verweigert.

Bei drei Patienten 85/53, 52/59 und 1330/64 muss ein Zusammenhang zwischen Penicillintherapie im Sinne einer JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion und Exitus letalis gesehen werden. Diese Patienten erlitten während des 9.-11. Tages der ersten Penicillinkur intracranielle Blutungen. Wie oben ausgeführt (s.S.34) treten JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen bei Neurolues gegen Ende der ersten Penicillinkur auf.

Bei allen drei Patienten lagen durch die Neurolues geschädigte cerebrale Gefäße vor; diese Gefäße konnten der Belastung durch die JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion - Exacerbation des neuroluischen Krankheitsprozesses - nicht mehr standhalten. Das Auftreten von intracraniellen Blutungen ist bei diesen Patienten neben dem zeitlichen Zusammenhang als beweisend für die JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion anzusehen.

Bei dem Patienten 1178/53 sprechen drei Tatsachen gegen eine JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion:

1. tritt eine JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion bei einer Lues cerebrospinalis nicht am 2. Behandlungstag auf.
2. Wird der körperliche Zustand des Patienten in der Krankengeschichte als so schlecht beschrieben, dass jeder Zeit unabhängig von der eingeschlagenen Penicillinbehandlung mit dem Ableben des Patienten gerechnet werden musste.
3. Verstarb der Patient ohne Anzeichen einer Exacerbation des neuroluischen Prozesses.

Drei Patienten starben unter der Penicillintherapie an den Folgen einer JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion. (Das sind 0,94 %). Bei 12,5 % wurden unter der Penicillintherapie Nebenwirkungen beobachtet. Bei 3,65 % handelte es sich um allergische Reaktionen. Bei 8,84 % wurden JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen beobachtet. Dabei handelte es sich bei 1,82 % um schwere JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen, davon 0,91 % mit Todesfolge. In den oben angeführten 8,84 % an JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen sind die leichteren Ausmasses wie BSG-Anstieg und subfebrile Temperaturen enthalten. Für die einzelnen Krankheitsbilder ergaben sich folgende Quoten an JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen: für die Progressive Paralyse 10,52 %; für die Tabes dorsalis 10 %; für die Lues cerebrospinalis 7,84 %.

4. DISKUSSION =====

4.1. Latenzzeit

JECH (79) hat die Behandlungsergebnisse amerikanischer Autoren mit eigenen Behandlungsergebnissen verglichen. Er stellt fest, dass die Quote der erfolgreich mit Penicillin behandelten Neuroluiker in Amerika entschieden höher war als in der Wiener Klinik. Seiner Meinung nach ist die unterschiedliche Heilungstendenz unter gleicher Therapie nur durch unterschiedlich lange Latenzzeiten zu erklären. Bei den amerikanischen Neuroluikern war seit der Infektion bis zum Ausbruch der Neurolues eine Zeit von 5 bis 10 Jahren vergangen. Dagegen hatte ein Grossteil der österreichischen Patienten die Lues im ersten Weltkrieg erworben; seitdem waren bis zur Behandlung der Neurolues mehr als 30 Jahre vergangen. Auch bei dem Patientengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin fällt die durchschnittlich sehr lange Latenzzeit auf. Nur bei 23 Patienten lag die Latenzzeit unter 10 Jahren. Bei diesen 23 Patienten wurde nach der Behandlung kein Misserfolg verzeichnet. Bei Patienten mit einer Latenzzeit über 10 Jahren wurden am Krankengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin Therapiemisserfolge unterschiedlich hoher Prozentsätze beobachtet. So war zum Beispiel der Prozentsatz der erfolglos behandelten Neuroluiker mit Latenzzeiten zwischen 10 und 20 Jahren höher als der der Patienten mit Latenzzeiten zwischen 20 und 30 Jahren. Die Misserfolgsquote nahm also nicht proportional zur Dauer der Latenzzeit zu. Patienten mit Latenzzeiten über 10 Jahren haben demnach generell eine schlechtere Heilungschance als Patienten mit Latenzzeiten bis zu 10 Jahren.

Sicher ist die Latenzzeit nicht allein ein determinierender Faktor für den Therapieerfolg. Die Intensität der Vorbehandlung, der Zeitpunkt der ersten Behandlung nach der luischen Infektion, die Reaktionslage des Organismus und die gegen die neuroluische Erkrankung gerichtete Therapie sind auch wichtige Faktoren für den Therapieerfolg. Diese Faktoren wurden bei der Misserfolgsquote in Abhängigkeit von der Latenzzeit nicht mitberücksichtigt; nur die an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin angewandten unterschiedlichen Therapieformen wurden mitberücksichtigt. Unabhängig von der eingeschlagenen Therapie zeigten die Patienten mit Latenzzeiten unter 10 Jahren keine Misserfolge. Unter dem Aspekt der kurzen Latenzzeiten sind also die guten Therapieergebnisse der amerikanischen Autoren durchaus verständlich und können auch durch die Ergebnisse des Krankengutes der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin bestätigt werden. Warum aber haben die amerikanischen Patienten eine kürzere Latenzzeit als die deutschen und österreichischen Patienten ? Die Erklärung dafür ist einfach: In Amerika werden Patienten, die wegen einer Lues I oder II behandelt wurden, fünf Jahre nach der Behandlung zu Lues-spezifischen Blut- und Liquorkontrollen enbestellt. Positive Blut- und Liquorwerte wie geringfügige neurologische Symptomatik werden sofort spezifisch behandelt. In diesem frühen Stadium sind neurologische Ausfälle besser beeinflussbar, da irreversible Schädigungen durch den Untergang von Nervengewebe noch nicht eingetreten sind. Ebenso zeigen Blut- und Liquorbefunde aufgrund der günstigeren Reaktionslage des Organismus schnelle

und völlige Rückbildungstendenz (97). Frühzeitige Kontrollen von Frühluikern decken also spätluische Erkrankungen in Stadien auf, in denen sie noch gut therapeutisch beeinflussbar sind. Auch für die in Deutschland erkrankten Frühluiker sind demnach Blut- und Liquorkontrollen 5 Jahre nach der Behandlung zu fordern, um neuroluische Erkrankungen frühzeitig aufzudecken und zu behandeln.

4.2. Abhängigkeit des Therapieerfolges von den neuroluischen Krankheitsbildern

Amerikanische Autoren (46, 70) berichten nach umfangreichen Untersuchungen über gute Erfolge der alleinigen Penicillintherapie bei allen Formen der Neurolues. DATNER überblickt ein Patientengut von 1.086 Patienten. In den USA hat sich im Gefolge dieser Untersuchungen Mitte der fünfziger Jahre die alleinige Penicillintherapie der Neurolues durchgesetzt.

In Europa dagegen konnten diese guten Ergebnisse nach Penicillintherapie nicht bei allen neuroluischen Erkrankungen bestätigt werden. So behaupten ABEL (17), BAMMER (21), DEGWITZ (47,48) HOFF und WEINGARTEN (7) und MITZE (95), dass die Progressive Paralyse und die Tabes dorsalis mit primärer Opticusatrophie nach alleiniger Penicillintherapie weniger gute Heilungstendenzen zeigen als nach kombinierter Penicillin-Fiebertherapie. Daher wird in Europa noch bis zum heutigen Tage bei schweren Fällen von Progressiver Paralyse und Tabes dorsalis die kombinierte Therapie der alleinigen Penicillintherapie vorgezogen. Das Krankengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin zeigte nach kombinierten Penicillin-

Fieberkuren keine günstigeren Ergebnisse als nach alleiniger Penicillintherapie. Insbesondere bei der Tabes dorsalis und der Progressiven Paralyse konnten mit der kombinierten Penicillin-Fiebertherapie keine günstigeren Ergebnisse erzielt werden als mit der alleinigen Penicillintherapie. Im Gegenteil: bei drei Patienten mit Tabes dorsalis exacerbierten unter der Fiebertherapie die tabischen Schmerzen, so dass die Patienten auf der Unterbrechung der Fiebertherapie bestanden. Dagegen konnte bei einem grossen Teil der Patienten mit tabischen Schmerzen eine Linderung der Schmerzen durch die Penicillintherapie bewirkt werden. Die Beobachtungen am Krankengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin stimmen demnach nicht mit den Beobachtungen von BAMMER (21) und HOFF und WEINGARTEN (7) überein, die keine Besserung der lanzinierenden Schmerzen unter Penicillintherapie sahen. Nach den Erfahrungen an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin können auch die tabischen Schmerzen günstig durch die Penicillintherapie beeinflusst werden und sollten daher auch in Zukunft mit Penicillinkuren behandelt werden.

Besonders die psychischen Störungen sollen bei der Progressiven Paralyse durch die kombinierte Penicillin-Fiebertherapie besser beeinflusst werden als nach der alleinigen Penicillintherapie (7, 21). Bei 8 Patienten mit einer Progressiven Paralyse der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin konnte keine Besserung der psychischen Symptomatik nach der Therapie erreicht werden. 7 dieser acht Patienten waren mit kombinierter Penicillin-Fiebertherapie behandelt worden; sie hatten alle ausser der Fiebertherapie auch eine oder mehrere Penicillinkuren erhalten. Weder die Penicillin- noch die Fiebertherapie konnten die schwere psychische

Symptomatik bessern. Es wird daher vermutet, dass es sich bei diesen Patienten um psychische Störungen gehandelt hat, die durch den Untergang von Nervengewebe bewirkt werden. Bisher ist keine Therapie bekannt, die untergegangenes Nervengewebe regenerieren könnte. Nach den Beobachtungen an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin können auch schwere psychische Störungen bei der Progressiven Paralyse durchaus ausreichend mit Penicillin allein behandelt werden. Bei Misserfolgen kann auch die Fiebertherapie die psychische Symptomatik nicht günstiger beeinflussen, da es sich dann um psychische Störungen handelt, die durch untergegangenes Nervengewebe hervorgerufen werden.

Bei dem Krankengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin fallen die relativ hohen Misserfolgsraten nach spezifischer Penicillin- oder Penicillin-Fiebertherapie auf. Sie decken sich keineswegs mit den fast 100-prozentigen Therapieerfolgen der amerikanischen Autoren (46, 69, 70). Wie sind diese hohen Misserfolgsraten aber zu erklären? DATTNER (46) kontrollierte bei seinen Patienten 6 Monate nach der Behandlung Blut- und Liquorbefunde. Zeigte sich keine Rückbildungstendenz der Liquorbefunde, insbesondere der Zellzahl- und Eiweißerhöhung, so wurde eine zweite Penicillinkur angeschlossen, also erneut spezifisch behandelt. 43 von DATTNER's 388 Patienten wurden mit einer zweiten Penicillinkur spezifisch behandelt, da der Liquorbefund bei der Kontrolle nicht rückläufig war. Nur 3 Patienten sprachen auf die zweite Penicillinkur nicht an.

Nur insgesamt 109 der 282 Patienten, die zu der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin spezifisch behandelt wurden und bei denen der Therapieerfolg notiert wurde, wurden länger als 6 Monate nachbeobachtet; bei 80 Patienten wurde nach einem Zeitraum von 6 Monaten und später der Liquor kontrolliert. Bei den Patienten, die länger als 6 Monate nachbeobachtet wurden, wurden sehr viel weniger Therapiemisserfolge (8,25 %) verzeichnet als bei den übrigen Patienten (21,96 %). Auch bei den Patienten der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin waren wesentlich günstigere Ergebnisse bei längeren Nachbeobachtungszeiten zu erzielen. Das hat folgenden Grund:

I. die humoralen Befunde wie die klinische Symptomatik brauchen bei einem so chronischen Krankheitsgeschehen wie der Neurolyse mehrere Monate bis Jahre, um sich zurückzubilden. SCHEID (13) hat noch drei Jahre nach der Penicillintherapie Rückbildungstendenzen im Liquor beobachtet.

DOWRENKO (52) hat nach anfänglicher Rückbildungstendenz des Liquors nach der Penicillintherapie später wieder ein Ansteigen der Zellzahl und des Eiweißgehaltes feststellen müssen. Eine Aussage über den Therapieerfolg sollte deshalb möglichst nicht vor einem halben Jahr nach der Behandlung gemacht werden.

II. Bei vielen Patienten wurde stationär nur eine Penicillinkur durchgeführt. Die Patienten wurden danach mit der Auflage entlassen, sich ambulant zwei weiteren Penicillinkursen zu unterziehen und sich nach 6 Monaten zu einer Kontrolluntersuchung in der Klinik einzufinden. Nur wenige Patienten kamen der Aufforderung zur Kontrolluntersuchung nach. Wie oben (s.S.60) unter dem Kapitel "Dosierungen" angeführt, war das Therapieergebnis nach einer Penicillinkur aber häufig negativ. Nach den Ergebnissen an der Psychiatrischen und Neurologischen

Klinik der Freien Universität Berlin ist die alleinige Penicillintherapie für alle Formen der Neurolues ausreichend. Auch bei schweren Krankheitsbildern wie der Progressiven Paralyse und der Tabes dorsalis bietet die kombinierte Penicillin-Fiebertherapie keine günstigeren Ergebnisse. Die insgesamt höhere Erfolgsquote der amerikanischen Autoren (46, 69, 70) wird durch die längeren Nachbeobachtungszeiten und die bei Misserfolgen durchgeführten Wiederholungskuren erklärt. Daher sind auch für das Krankengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin generell längere Nachbeobachtungszeiten zu fordern.

4.3. Dosierungen

In den USA wird eine Penicillinkur von 6 Mill.E. zur Behandlung der Neurolues als ausreichend erachtet (42, 43, 44, 45, 46, 69, 70, 119). Nur bei Misserfolgen werden eine oder mehrere Kuren angeschlossen. In Europa werden wesentlich höhere Penicillindosierungen zur Therapie der Neurolues empfohlen: MEYER, A. (92) 14 Mill.E.; DEGWITZ (47, 48) 30 Mill.E.; KIMMIG (87) 3 x 36 Mill.E.; SCHEID (13) 3 x 14 Mill.E.; WIECK (127, 128) 10-15 Mill. E..

An der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin wurden Kuren von 10, 12 und 15 Mill.E. Penicillin durchgeführt. Die Ergebnisse nach einer Kur von 10 Mill.E. waren die schlechtesten; die Misserfolgsrate betrug 44 %. Diese Misserfolgsrate ist wesentlich höher als die von DATNER (46) angegebene. Bei DATNER beträgt der Prozentsatz der Misserfolge nach einer Penicillinkur von 6 Mill.E. nur 11,08 %.

Warum aber ist die Misserfolgsrate nach Einzelkuren von 10 Mill.E. bei dem Patientengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin so hoch ? Das hat verschiedene Gründe:

I. Das Patientengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin hatte wesentlich längere Latenzzeiten als das Patientengut von DATNER.

II. Das Krankengut DATNER's war ausschliesslich an asymptomatischer Neurolues erkrankt.

III. Das Patientengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin war zu einem grossen Teil kürzer als 6 Monate nachbeobachtet worden. Einzelkuren von 6 Mill.E. sind nach den Beobachtungen an dem Krankengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin also keineswegs ausreichend.

Einzelkuren von 12 Mill.E. und 15 Mill.E. führten auch noch sehr häufig zu Therapiemisserfolgen; die Misserfolgsquote betrug 25,8 % bzw. 18,05 %. Auch diese Ergebnisse sind noch wesentlich schlechter, als die, die DATNER (46) nach Einzelkuren von 6 Mill.E. verzeichnen konnte. Man kann mit diesen Therapieergebnissen, die an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin nach Einzelkuren erzielt wurden, keineswegs zufrieden sein, da sich diese erfolglos behandelten Patienten nicht zu Kontrolluntersuchungen einfanden wie die von DATNER behandelten Patienten. Damit konnten diese 25,8 % bzw. 18,05 % erfolglos behandelten Patienten keiner erneuten spezifischen Therapie unterzogen werden.

Diese Prozentsätze nicht ausreichend behandelter Neuroluiker sind aber zu hoch, wenn man an den

Verlauf der neuroluischen Erkrankungen denkt. Deswegen ist also für das Patientengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin eine Penicillindosierung zu fordern, die einen hohen Sicherheitsfaktor beinhaltet. Einen hohen Sicherheitsfaktor hat ein Kurenschema von 3 x 15 Mill.E. Penicillin, nach dem an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin keine Misserfolge mehr beobachtet werden konnten. Die kombinierte Penicillin-Fiebertherapie bot gegenüber der alleinigen Penicillintherapie bei drei Sicherheitskuren von 15 Mill.E. keinen Vorteil, so dass man nach den Erfahrungen an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin auf die Fiebertherapie verzichten könnte.

Der Ansicht HAHN's (70), dass nach mehreren Penicillinkuren keine besseren Ergebnisse erzielt werden als nach Einzelkuren, muss energisch widersprochen werden, da man bei dem Patientengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin nach mehreren Penicillinkuren signifikant bessere Ergebnisse sah als nach Einzelkuren.

4.4. Nebenwirkungen

Über die Nebenwirkungen der an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin angewandten Therapieschemen bestehen hinsichtlich Art und Häufigkeit unterschiedliche Meinungen, die hier diskutiert werden sollen.

Unter der Wismut- und Quecksilbertherapie wurden bei dem Krankengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin keine Nebenwirkungen beobachtet, obwohl die Wismutstomatitis mit 57 % (121) wohl eine sehr

häufige Nebenwirkung ist. Bei den 111 Patienten, die an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin mit Wismut behandelt wurden, wurde sie dennoch nicht beobachtet, Das hängt sicherlich mit den relativ niedrigen Dosierungen des Wismut zusammen, das ja nur zur Vorbehandlung an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin verwendet wurde.

Die niedrige Patientenanzahl von 8, die mit Quecksilber behandelt wurde, erlaubt sicherlich keine allgemeingültigen Schlüsse über die Nebenwirkungen der Quecksilbertherapie.

Unter der Jodtherapie bekamen 2,12 % der Patienten ein allergisches Exanthem. Der Allergiesierungsindex für Arzneimittel wird allgemein mit 1-2 % (114) angegeben; damit liegt Jod nach den Beobachtungen an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin etwas oberhalb dieser Grenze.

Mit Neo-Salvarsan wurden nur fünf Patienten behandelt. Ein Patient litt unter der Behandlung an Übelkeit und Abgeschlagenheit, was als toxische Allgemeinreaktion gedeutet wurde. Die geringe Anzahl von Patienten lässt auch hier keine allgemeinen Schlüsse auf die Nebenwirkungsrate der Salvarsantherapie zu.

Die Malariatherapie wurde zwar wegen ihrer Erfolge bei der Behandlung der Neurolues geschätzt, wegen ihrer Nebenwirkungen aber gefürchtet.

BOETERS (28) gibt bei 300 Patienten eine Mortalität von 10 % an, die er ursächlich auf die Malariatherapie

zurückführt. Diese Todesfälle wurden vorwiegend durch cardiale Dekompensation hervorgerufen; Angaben, zu welchem Prozentsatz JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen mit Todesfolge auftraten, sind nicht bekannt. Bei 2 der 25 Patienten, die an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin mit Malariakuren behandelt wurden, besteht ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Malariatherapie und Exitus letalis. Das sind 8 %. Damit liegt das Patientengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin etwas unter der von BOETERS (28) angegebenen Mortalität. Allerdings wurde ein Fall von Serumhepatitis nach Malariatherapie nicht mitgerechnet, da er sich nicht mit 100 %iger Sicherheit auf die Malariatherapie beziehen liess. Eine JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion trat in Form eines epileptischen Anfalls bei einem Patienten auf. Bei zwei Patienten musste wegen cardialer Dekompensation die Malariatherapie abgebrochen werden; beide Patienten erholten sich aber dank intensiver Herz- und Kreislauftherapie wieder. Leider liegen weder von GERSTMANN (5) noch von HOEF und WEINGARTEN (7) Zahlen über die Häufigkeit von Jarisch-Herxheimer-Reaktionen und von cardialen Zwischenfällen vor. Bei insgesamt 24 % der Patienten traten während der Malariatherapie an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Universität Berlin ernste Nebenwirkungen auf, davon 8 % mit Todesfolge. Daher sollte man die Malariatherapie nur in verzweifelten Fällen nach Ausschöpfung aller anderen therapeutischen Möglichkeiten anwenden.

Bei der als wesentlich ungefährlicher geltenden Pyrufer-Behandlung traten bei dem Patientengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin in 7,78 % Nebenwirkungen auf, von denen 6,81 % als JARISCH-HERXHEIMER-Reak-

tionen gedeutet wurde. Todesfälle wurden nicht beobachtet. Die Pyriferverbehandlung bietet auch nach den Erfahrungen an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen einen wesentlichen Vorteil gegenüber der Malariabehandlung.

Bei 12,5 % der Patienten wurden bei dem Krankengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin unter der Penicillintherapie Nebenwirkungen beobachtet. Bei 3,66 % der Patienten handelte es sich um allergische Hautreaktionen. Dagegen werden von SCHULZ (114) allergische Hautreaktionen nur mit 1-2 % angegeben. Das Patientengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin wies damit einen erheblich höheren Prozentsatz an allergischen Hautreaktionen auf.

Bei 29 Patienten (8,84 %) traten unter der Penicillintherapie JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen auf. Dieser Prozentsatz nähert sich dem von MIESCHER (94) angegebenen mit 9 %, liegt aber erheblich unter dem von MOORE (97) angegebenen mit 25 %. HAHN (69) konnte dagegen nur bei 2 % der Patienten eine JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion beobachten.

Bei dem Patientengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin liess sich keine so starke Abhängigkeit der JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion vom Krankheitsbild finden, wie sie von MOORE (97) und MIESCHER (94) beobachtet wurde. MOORE (97) hatte bei der Penicillintherapie der Progressiven Paralyse in 75 % der Fälle JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen gesehen. Er nimmt einen direkten Zusammenhang zwischen der Aktivität der Liquorbefunde und der Häufigkeit der JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion an. Bei dem Krankengut der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin traten bei der Progressiven Paralyse in 10,52 % der Fälle, bei der

Tabes dorsalis in 10 % der Fälle und bei der Lues cerebrospinalis in 7,84 % der Fälle JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen auf.

Erstaunlicherweise konnten bei der Tabes dorsalis fast ebenso häufig wie bei der Progressiven Paralyse JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen beobachtet werden. Bei der Tabes dorsalis würde man nach der Aussage von MOORE (97) mit der geringsten Zahl an JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen rechnen, da sie die geringsten Liquoraktivitäten zeigt. Nach den Beobachtungen an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin kann die Ansicht MOORE's (97) und MIESCHER's (94) nicht bestätigt werden, die meinen, dass die Häufigkeit der JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion von der Liquoraktivität abhängig ist.

Betrachtet man die hohe Zahl der Nebenwirkungen während der Penicillintherapie, so könnte man zu dem Schluss kommen, dass die Penicillintherapie hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen gegenüber der Fiebertherapie - besonders der Pyrifetherapie - keinen wesentlichen Vorteil bietet. Ein Grossteil der Nebenwirkungen unter der Penicillintherapie sind aber leichteren Ausmasses, wie die subfebrilen Temperaturen und der BSG-Anstieg bei der JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion. Der Temperaturanstieg kommt bei erfolgreicher Fiebertherapie notwendigerweise immer vor, da er das Prinzip der Wirksamkeit der Fiebertherapie ist. Die Fiebertherapie ist bei unkompliziertem Verlauf schon bedeutend unangenehmer für den Patienten als die durch eine leichte JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion komplizierte Fiebertherapie.

Daher sollte man nur die schwereren Nebenwirkungen bei der Penicillintherapie mit den Nebenwirkungen bei der Fiebertherapie vergleichen. Bei 1,82 % der

Fälle traten bei dem Patientengut der Psychiatri-
schen und Neurologischen Klinik der Freien Univer-
sität Berlin schwerere JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen
auf, davon 0,91 % mit Todesfolge. Schwere allergische
Hautreaktionen wurden bei weiteren 0,91 % beobachtet.
Damit ist die Penicillinbehandlung mit 2,73 %
schwerer Nebenwirkungen bedeutend ungefährlicher als
die Malariatherapie mit 24 % und die Pyrifertherapie mit
7,78 % schwerer Nebenwirkungen. Der Vergleich zwischen
Malariatherapie und Penicillintherapie fällt auch
hinsichtlich der Mortalität zugunsten der Penicillin-
therapie aus. Dagegen lässt sich ein eindeutiger
Vergleich zwischen Penicillin- und Pyrifertherapie
hinsichtlich der Todesfälle schlecht anstellen, da
die Zahl der Pyriferbehandelten zu klein ist. Es
hätten mindestens 109 Patienten mit Pyriferkuren be-
handelt werden müssen, um bei einem Todesfall einen
Prozentsatz von 0,91 % zu erreichen.—Hinsichtlich der
Nebenwirkungen ist also die Penicillintherapie der
Malaria- und der Pyrifer-Therapie vorzuziehen.

5. Zusammenfassung

1. Vom 1.1.1953 bis zum 31.12.1967 wurden 372 Neuroluetiker an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin behandelt. 328 Patienten wurden spezifisch mit Penicillin behandelt. Kuren von 10, 12 und 15 Mega Einheiten Penicillin wurden durchgeführt. Bei 98 der 328 Patienten wurden kombinierte Penicillin-Fieberkuren angewendet, Bei 47 Patienten wurde nach der Penicillin - bzw. Penicillin-Fiebertherapie ein Misserfolg verzeichnet.
2. Die gegenüber amerikanischen Statistiken grosse Zahl der Misserfolge wird durch folgende Tatsachen erklärt:
 - a. Die Patienten der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin hatten durchschnittlich längere Latenzzeiten als die Patienten amerikanischer Autoren.
 - b. Oft wurden die Patienten nach erfolgloser Behandlung entlassen. Der Versuch, das Therapieergebnis durch zweite und dritte Penicillinkuren zu verbessern, wurde bei diesen Patienten nicht gemacht.
 - c. Die Patienten wurden nur kurze Zeit nachbeobachtet.
3. Die kombinierte Penicillin-Fiebertherapie bringt keine günstigeren Ergebnisse als die alleinige Penicillintherapie; das gilt für alle Formen der Neurolyues, auch der Tabes dorsalis und der Progressiven Paralyse.

4. Nach einzelnen Penicillin-kuren von 10, 12 und 15 Mill.E. wurden bedeutend mehr Misserfolge verzeichnet als nach zwei und drei Penicillinsicherheitskuren.
 5. 59 Patienten zeigten Nebenwirkungen unter den einzelnen Therapieformen. Unter der Penicillintherapie traten bei 41 Patienten Unverträglichkeitserscheinungen auf. Bei 14 Patienten wurden während der Fiebertherapie Nebenwirkungen beobachtet. 2 Patienten entwickelten ein allergisches Exanthem unter der Jodbehandlung; bei 1 Patienten wurde eine Neo-Salvarsan-Unverträglichkeit beschrieben.
- 14 Patienten verstarben. Bei 7 Patienten bestand kein Zusammenhang zwischen Therapie und Todesursache. 3 Patienten starben unter der Malariatherapie; 3 Patienten erlitten intracranielle Blutungen unter der Penicillintherapie, die als JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion aufgefasst wurden. Ein Zusammenhang zwischen Todesursache und der Penicillintherapie konnte bei einem Patienten nicht ausgeschlossen werden.

6. L i t e r a t u r

Monographien:

1. BOSTROEM, A.:
Die syphilitischen Erkrankungen
des Gehirns
in: G.v.BERGMANN u. R.STAEHELIN (Hrsgb.)
"Handbuch der Inneren Medizin",
3.Aufl., Bd.V, Teil 1, S.711-773
Springer, Berlin 1939
2. BURCKHARDT, W.:
Die Penicillinbehandlung der
Syphilis
in: A.MARCHIONINI (Hrsgb.)
"Fortschritte der praktischen
Dermatologie und Venerologie"
Springer, Göttingen - Berlin -
Heidelberg 1955, S.223-232
3. DEMME, H.:
Syphilitische Erkrankungen des
Gehirns
in: G.v.BERGMANN, W.FREY,
H.SCHWIEGK (Hrsgb.)
"Handbuch der Inneren Medizin"
4.Aufl., Bd. V, Teil 3: "Neurologie",
S. 271-372
Springer, Berlin - Göttingen -
Heidelberg 1953
4. FELKE, J.:
Die Penicillinbehandlung der
Syphilis
F.Enke, Stuttgart 1960
5. GERSTMANN, J.:
Die Malariaabehandlung der
Progressiven Paralyse
Springer, Wien 1925
6. HIPPIUS, H.:
Klinische Untersuchungen zur
serologischen Diagnostik der
Neurolues
Habil.-Schrift, Med.Fakultät der
Freien Universität Berlin 1963

7. HOFF, F. u. K. WEINGARTEN: Die Lues des Nervensystems
in: J. JADASSOHN (Hrsgb.)
"Handbuch der Haut- und
Geschlechtskrankheiten",
A. MARCHIONINI: Bd. 6, Teil 2A,
S. 830-925
Springer, Göttingen - Berlin -
Heidelberg 1962
8. LINDEMAYR, W.: Lues congenita.
Die Behandlung der angeborenen
Syphilis
in: J. JADASSOHN (Hrsgb.)
"Handbuch der Haut- und
Geschlechtskrankheiten"
A. MARCHIONINI: Bd. 6, Teil 2 B,
S. 1253-1390
Springer, Göttingen - Berlin -
Heidelberg 1962
9. LUGER, A.: Syphilistherapie
Antibiotica und Glucocortico-
steroidoide
in: J. JADASSOHN (Hrsgb.)
"Handbuch der Haut- und
Geschlechtskrankheiten"
A. MARCHIONINI: Bd. 6, Teil 2 B
S. 1583-1670
Springer, Göttingen - Berlin -
Heidelberg 1962
10. MEINICKE, K.: Moderne Syphilisbehandlung
in: A. MARCHIONINI (Hrsgb.)
"Fortschritte der praktischen
Dermatologie und Venerologie"
Springer, Göttingen - Berlin -
Heidelberg 1955
11. MOESCHLIN, S.: Klinik und Therapie der
Vergiftungen
Thieme, Stuttgart 1965
12. SCHALTENBRAND, G.: Die Nervenkrankheiten
Thieme, Stuttgart 1961

13. SCHEIDT, W.:
Die Behandlung der Neurolues,
insbesondere der Paralyse
in: H.W.GRUHLE, R.JUNG,
W.MAYER-GROSS u. M.MÜLLER (Hrsgb.)
"Psychiatrie der Gegenwart",
Bd.2: 'Klinische Psychiatrie',
S. 525-533 u. 549-551
Springer, Berlin - Göttingen -
Heidelberg 1960

14. SÖTZ-SZÖTS, J.:
Syphilistherapie
Metalle, Halogene, roborierende
und stimulierende Therapie
in: J.JADASSOHN (Hrsgb.)
"Handbuch der Haut- und
Geschlechtskrankheiten"
A.MARCHIONINI: Bd.6, Teil 2 B,
S.1391-1461
Springer, Göttingen - Berlin -
Heidelberg 1962

15. THOMAS, E.W.:
Syphilis: Its course and
management
McMillan Comp., New York 1949

16. WALTER, A.M. u.
L.HEILMEYER:
Antibiotika Fibel
Antibiotika und Chemotherapie
Thieme, Stuttgart 1965

3. Einzelarbeiten:

17. ABEL, B.:
Katamnestische Untersuchungen
zur modernen Therapie der
Neurolues
Psychiat.Neurol.med.Psychol.
13, 421-428 (1961)
18. ALEXANDROVA, L. u.
N.PANOV:
zit. in: "14", S. 1429

19. ARENTZEN, K., a.
J. WELNER: Hypertherm treatment of
neurosyphilis
(Methods of evaluation and
prognostically important
factors)
Acta Psychiat. Scand. 30, 529-552
(1950)
20. ARETZ, H.: Über einen Todesfall nach
Wismutbehandlung nebst
Bemerkungen zur Syphilis-
behandlung
Dtsch. med. Wschr. 1938, 815-818
21. BAMMER, H.: Therapie der Neurolyues
Dtsch. med. Wschr. 1967, 1280-1283
22. BAUMM, F.: 2 Jahre Penicillinbehandlung
der Neuro- und Metalues
Psychiat. Neurol. med. Psychol.
6, 112-119 (1954)
23. BENNETT, A. F.: Evaluation of progress in
establishing physiochemical
treatments in neuropsychiatry
I. The present status of the
treatment of neurosyphilis
Dis. Nerv. Syst. 10, 131-136 (1949)
24. BERING, F.: Zur Vermeidung zerebraler
Schädigungen bei der
Behandlung der Syphilis
Münch. med. Wschr. 1942, 329-330
25. BINDER, E.: Ergänzung zu der Publikation
von E. BECKER über Todesfälle
nach Salvarsanbehandlung
Dtsch. med. Wschr. 1952, 87
26. BÖHLER, K. u.
H. BIEHLER: Zur Penicillinbehandlung
der Syphilis
Hautarzt 2, 417-424 (1951)

27. BÖHM, C.: Penicillinbehandlung der Lues
Med.Klin. 1949, 417-424
28. BOETERS, H.: Therapie der Progressiven
Paralyse
Fortschr., Neurol. Psychiat.
12, 307-327 (1940)
29. BROWN, Ph. N.: Efficacy of aqueous penicillin
alone and combined with other
modes in advanced dementia
paralytica.
A five-year study
Arch. Neurol. Psychiat.
66, 464 (1952)
30. BRUCK, F.: Jodkalium bei tertiärer
Syphilis
Dtsch. med. Wschr. 1932, 701-702
31. BRUETSCH, W. L.: Penicillin or malaria therapy
in the treatment of general
paralysis ?
Dis. Nerv. Syst. 10, 368-371
(1949)
32. BRUUSGARD, E.: Über das Schicksal der nicht
spezifisch behandelten
Luetiker
Arch. Dermat. Syph. 157,
309-332 (1929)
33. BURCKHARDT, W.: Resultate der Nachunter-
suchungen von 475 vor
10-15 Jahren (1932-1937)
wegen Lues I und II mit
Neoarsphenamin-Bismut
behandelten Patienten
Dermatologica 99, 273-286
(1949)
34. CARRERA, J. L.: Tratamiento intensivo de la
sífilis recientemente
adquirida con penicilino y
bismuto
Rev. Argent. Dermatofilol.
34, 32-39 (1950)
zit. in: Zbl. Haut-, Geschl.-Krkh.
76, 283 (1951)

35. CARRERA, J.L.: Resultados serologicos, proximos y alejados, de los tratamientos luchos exclusivamente con bismuto, en la sifilis recientemente adquirida
Semana mēd. 1950, 1043-1045
zit.in: Zbl.Haut-, Geschl.-Krkh.
77, 80 (1951)
36. CARRERA, J.L.: El bismuto empleado como unica medicaciōn en el tratamiento de la sifilis reciente
Rev.Argent.Dermatofilol.
38, 132-136 (1954)
zit.in: Zbl.Haut-, Geschl.-Krkh.
94, 117 (1956)
37. CARRILLO, F., S.SCHUJMAN u. R.M.CAMPOS: Wirkung eines neuen Wismut-präparates in der vorklinischen Periode der Neurosyphilis. Vorläufige Mitteilung
Semana mēd. 1933/II, 1710-1713
zit.in: Zbl.Haut-, Geschl.-Krkh.
49, 71 (1934)
38. CIAMPI, L. u. J.B.ANSALDI: Zur Therapie neuroluischer Affektionen mit intralumbalen Wismutgaben
Rev.Asoc.mēd.Argent. 46, 829-834 (1952)
zit.in: Zbl.Haut-, Geschl.-Krkh.
47, 529 (1934)
39. COHEN, M.M.: Fatality following the use of intrathecal penicillin. Case report
J.Neuropath.exp.Neurol.
11, 335-340 (1952)
40. CURTIS, A.C., W.T.KRUSE, a. D.H.NORTON: Neurosyphilis.
IV. Posttreatment evaluation four to five year following penicillin and penicillin plus malaria
Amer.J.Syph. 34, 554-565 (1950)

41. DAMANN, H. J. u. E. SCHMIDT: Zur Behandlung der Neurolues mit Penicillin
Dtsch.med.Wschr. 1953, 1231-1233
42. DATTNER, B.: Penicillin failures in neurosyphilis
Amer.J.Syph. 33, 571-576 (1949)
43. DATTNER, B.: Follow-up report on penicillin failures of neurosyphilis
Amer.J.Syph. 34, 373-377 (1950)
44. DATTNER, B.: Penicillinbehandlung der Neurolues
Hautarzt 1, 104-108 (1950)
45. DATTNER, B., S. S. KAUFMAN, a. E. W. THOMAS: Penicillin in treatment of neurosyphilis
Arch.Neurol.Psychiat. 58, 426 (1947)
46. DATTNER, B., E. W. THOMAS, a. L. de MELLO: Treatment of neurosyphilis
J.Amer.med.Ass. 141, 1260-1287 (1949)
47. DEGKWITZ, R.: Reicht bei der Neurolues in jedem Fall alleinige Penicillinbehandlung aus ?
Nervenarzt 26, 120-131 (1955)
48. DEGKWITZ, R.: Ergebnisse der Behandlung von Neurosyphilis mit sehr hohen Penicillindosen in Kombination mit Fieber im Vergleich zur üblichen alleinigen Penicillinbehandlung
Nervenarzt 28, 371-373 (1957)
49. DEWHURST, K., a. J. TODD: The effect of fever and the penetration of penicillin into the cerebrospinal fluid
Int.J.Neuropsychiat. 1, 257-262 (1965)

50. DÖLLKEN, H.: Alleinige Penicillinbehandlung der Lues
Z.Haut-, Geschl.-Krkh. 17,
46-48 (1954)
51. DÖLLKEN, H.: Alleinige Penicillinbehandlung der Lues
Z.Haut-, Geschl.-Krkh. 19,
108-115 (1955)
52. DOWZENKO, A., a. B.KRYSZTAFZIAK:
Relapses in the cerebrospinal fluid and acquired resistance to penicillin in cases of neurosyphilis
J.Neurol.Sci. 2, 197-202 (1965)
53. EHRMANN, G. u. K.SUMMER: Der TPI-Test (NELSON-MAYER) bei der Neurosyphilis
Wien.Zschr.Nervenhk. 17, 85-113 (1959)
54. EPSTEIN, W.N., a. J.R.ALLEN:
Treatment of neurosyphilis with penicillin combined with artificial fever therapy
VI. Further observations
Arch.Derm.Syph. 63, 419-425 (1951)
55. EPSTEIN, W.N., a. J.M.KEY: Treatment of neurosyphilis with penicillin combined with artificial fever therapy
Arch.Derm.Syph. 60, 453-557 (1949)
56. FRAULINI, M.: zit. in 14, S.1400
57. FROMM, G.: Das Verhalten der Seroreaktionen bei Penicillin-behandelter Lues
Hautarzt 2, 145-148 (1951)
58. FUNK, C.F.: Zur Penicillinbehandlung der Lues
Dermat.Wschr. 127, 451-456 (1953)

59. GAMMON, G., F. H. LEWEG,
H. VILLON, G. SCHWARZ,
a. H. STOKES: Pathologic observations of
penicillin-treated neurosyphilis
Amer. J. Syph. 34, 227-235 (1950)
60. GAMMON, G., J. H. STOLLES,
H. BEERMAN, N. R. INGRAHAM,
N. R. LEUTZ, J. W. MORGAN,
W. STEELE, a. E. ROSE: Penicillin in neurosyphilis
J. Amer. med. Ass. 128, 653-654 (1945)
61. GLAUBITZ, E.: Penicillin allein oder in
Kombination mit Fieber bei der
Behandlung luischer Erkrankungen
des Zentralnervensystems
Nervenarzt 24, 505-507 (1953)
62. GOUGEROT, H.: zit. in: 14, S. 1427
63. GRACIANSKY, P.,
Ch. GRUPPER, P. LEFORT
et B. CRENIER: Cortisone et syphilis
Bull. Soc. Franc. Dermat. Syph.
59, 97-98 (1952)
64. GREENBAUM, S. S.: zit. in: 14, S. 1427
65. GREITHER, A.: Die Behandlung der Früh-
Syphilis und der Gonorrhoe aus
dermatologischer Sicht
Dtsch. med. Wschr. 1965, 1774-1775
66. GROSSMANN, H. D.: zit. in: 14, S. 1430
67. GROSSMANN, H. D.: Zur Behandlung der Hirnlues mit
grossen Dosen Jod
Sovet. Vrac. Gaz. 49, 543-545 (1932)
zit.: Zbl. Haut-, Geschl.-Krkht.
44, 361 (1933)
68. GUMPESBERGER, G.: Zur Penicillinbehandlung
Liquor-positiver Fälle von
Neurosyphilis
Z. Haut-, Geschl.-Krkht. 15,
135-139 (1953)

69. HAHN, R.D., B.I. LEWIS,
H. RICHTER, R.H. WIGALL,
a. E.S. GROSS: The treatment of neurosyphilis
with penicillin and with
penicillin plus malaria
Amer.J.Syph. 35, 433-470 (1951)
70. HAHN, R.D. et al.: Penicillin treatment of
general paresis
Arch.Neurol.Psychiat. 81,
557-590 (1959)
71. HANZLIK, P.H., H.G. MERTENS,
C. GURCHOT, a.C.C. JOHNSON: Jodobismitol.
A soluble bismuth product for
use in the treatment of syphilis:
Preliminary report
J.Amer.med.Ass. 98, 537-542 (1932)
72. HEATHFIELD, K.G.W.: Neurosyphilis
Brit.med.J. 1968/I, 765-766
73. HEYMAN, A., W.H. SHELDON,
a. L.D. EVANS: Pathogenesis of the JARISCH-
HERXHEIMER reaction.
A review of clinical and
experimental observations
Brit.J.ven.Dis. 28, 50-63 (1952)
74. HOFFMANN, E.: Über das für die Heilung der
primären und sekundären
Syphilis erforderliche Kurmass
Münch.med.Wschr. 1932, 1545-1548
75. HÜLLSTRUNG, H. u.
K.H. SCHÖLZKE: Salvarsanbestimmungen im Liquor
cerebrospinalis bei verschie-
denen Luesformen, insbesondere
nach Vorbehandlung mit
künstlichem Fieber
Klin.Wschr. 1939, 1621-1632
76. INGRAHAM, N.R., J. STOKES, jr.,
G.D. GAMMON, E. STANNARD,
a. V. MAYER STEIN: Penicillin alone in neurosyphilis:
Spinal fluid response including
a comparison with penicillin
therapy
Amer.J.Syph. 34, 566-580 (1950)

77. JAHNEL, F.:
Ausgewählte Kapitel aus dem
Gebiete der Pathologie und
Therapie der Nervensyphilis
Fortschr.Neurol.Psychiat.
17, 1-25 (1949)
78. JAHNEL, F.:
Neuere Untersuchungen über
die Pathologie und Therapie
der syphilitogenen Erkrankungen
des Gehirns und Rückenmarks
(Lues cerebrospinalis,
Lues cerebri, Lues spinalis,
Tabes)
Fortschr.Neurol.Psychiat.25, 51-80
(1957)
79. JECH, R.K.:
Die Penicillintherapie der
Lues des Zentralnervensystems
I. Ergebnisse mit gewöhnlichem
Penicillin
Wien.Z.Nervenhk.3, 218-240 (1950)
80. JOFFE, R., M.M.BLACK,
a. M.FLOYD:
Changing clinical picture of
neurosyphilis:
Report of seven unusual cases
Brit.med.J. 1968/I, 211-212
81. JONES, R., A.HEYMAN,
W.A.SMITH, a.R.WILSON:
Penicillin therapy of nontabetic
spinal cord syphilis
Amer.J.Syph. 35, 72-78 (1951)
82. KARPISEK, J.:
zit.in: 14, S. ~~107~~
83. KARPISEK, J. et
J.HAMMER:
Intoxication mortelle par un
sel bismuthique
Cesk.Dermat. 26, 235-237 (1951)
(avec résumé)
zit.in: Zbl.Haut-, Geschl.Krkh.
80, 396-397 (1952)
84. KAUDERS, O.:
Erfahrungen mit Pyrifer bei
der Behandlung der Progressiven
Paralyse
Med.Klin. 1929, 1318-1320

85. KAUFMANN, W. u. E. ZEH: Zur Vielfalt der JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion bei Penicillinbehandlung eines Kranken mit Lues cerebrospinalis
Med. Welt 1964, 633-635
86. KIKUTH, W. u. R. L. MURDOW: Neue Wege in der Chemotherapie der Malaria
Dtsch. med. Wschr. 1949, 97
87. KIMMIG, J.: Therapie der Syphilis
Therapiewoche 16, 210-213 (1966)
88. LANDAU, D., J. KOPP, A. S. ROSE, a. H. C. SALOMON: Penicillin-treatment of late neurosyphilis one to five year follow-up with special reference to clinical failures
Amer. J. Syph. 33, 357-363 (1949)
89. LEFF, O. C.: zit. in: 14, S. 1404
90. LEIFER, W., L. CHARGIN, a. H. T. HYMAN: Massive dose arsenotherapy of early syphilis by intravenous drip method
J. Amer. med. Ass. 117, 1154-1164 (1941)
91. LEVY, B.: Changing clinical picture of neurosyphilis
Brit. med. J. 1968/II, 491-492
92. MEYER, A.: A propos du traitement de la syphilis tardive
Presse m d. 74, 1306 (1966)
93. MEYER, H. - H.: Die Penicillinbehandlung der Progressiven Paralyse
Nervenarzt 23, 41-43 (1952)
94. MIESCHER, G. u. H. BRENN: Erfahrungen über die Penicillinbehandlung der Neurolues
Schweiz. med. Wschr. 1952, 917-923

95. MITZE, A.: Zur Behandlung der sero-resistenten Lues latens und der Lues cerebrospinalis
Z.Haut-, Geschl. Krkh. 16,
8-13 (1954)
96. MONCORPS, C. u. H.J. HEITE: Über die kombinierte Penicillin-Wismut-Behandlung der Lues
Dermatol. Wschr. 124, 857-867
(1951)
97. MOORE, J.E.: Penicillin treatment of syphilis
Hautarzt 2, 83-90 (1951)
98. MORAGUES, V., a. J.P. WYATT: Fatal hemoglobinuric nephrosis following intrathecal penicillin in neurosyphilis
Amer. J. Syph. 34, 177-181 (1950)
99. ORITZ, A.T.: zit.in: 7, S.905
100. PADGET, P.: Long-term results in the treatment of early syphilis
J.Amer.med.Ass. 116, 7-11 (1941)
101. PERDRUP-KOPENHAGEN, A.: 20 Jahre Penicillinbehandlung der Spätluess (Kardio-vaskuläre- und Neurolues)
Arch.exp.Dermatol. 219, 169-176
(1964)
102. PETTE, H.: Zur Neurolues
Fortschr.prakt.Dermatol.
5, 362-363 (1965)
103. RIQUIER, G.C.: zit.in: 15, S.1400
104. RITTER, H.: 15 Jahre Bismogenol-Therapie
Med.Welt 1937, 967-968

105. ROSE, A.S., a. L.R.CARMEN: Clinical follow-up studies on
130 cases of long-standing
paretic neurosyphilis treated
with penicillin
Amer.J.Syph. 35, 278-283 (1951)
106. SAEMUNDSSON, J.: Untersuchungen über Jodbismol,
mit besonderer Berücksichtigung
der Ausscheidung im Harn und
des Überganges von Wismut in
die Cerebrospinalflüssigkeit
Acta psychiat.scand.10, 151 (1935)
zit.in: Zbl.Haut-, Geschl.-Krkh.
52, 252 (1936)
107. SCHAMBERG, J.F., a.
Th.BUTTERWORTH: Diathermy in the treatment of
general paralysis and in
WASSERMANN - fast syphilis
Amer.J.Syph. 16, 519-534 (1932)
108. SCHEID, W.: Gastrische Krisen und organische
Prozesse der Oberbauchorgane
Nervenarzt 18, 118-127 (1947)
109. SCHEID, W.: Zur prognostischen Wertigkeit
normaler Liquorbefunde während
der Spätlatenz der Lues und bei
Tabikern
Nervenarzt 20, 154-159 (1949)
110. SCHIRREN, C.G.: Aktuelle Probleme der Diagnostik
und Therapie bei Gonorrhoe und
Syphilis
Münch.med.Wschr. 1965, 1189-1196
111. SCHREUS, H.Th.: Salvarsan - Rückblick und
Ausblick
Dermat.Wschr. 138, 1353-1359 (1958)
112. SCHUBERT, W.: Penicillintherapie bei Neurolues
Med.Klin. 1968, 806-810
113. SCHULZ, K.H.: Allergische Hautreaktionen und
Arzneimittelgruppen
Arch.Dermat.Syph. 219, 277-295
(1964)

114. SCHWARTZ, A.:
Le traitement d'attaque de la syphilis par le bismuth liposoluble
Presse méd. 1, 809-810 (1931)
115. SHAFFER, B., a. H.A. SCHENKIN:
Fatal HERXHEIMER reaction following penicillin therapy
Amer.J.Syph. 34, 78-82 (1950)
116. SIKORSKI, H.:
Die Behandlung der Syphilis mit Spirotrypan
Dtsch.med.Wschr. 1952, 214-215
117. SIMKO, A.:
Zur Frage der JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion bei Penicillinbehandlung der Neurolues
Psychiat.Neurol.med.Psychol. 7, 145-149 (1955)
118. STOKES, H.J., M.S.FALK, a. E.D.GAMMON:
Effect of five years of penicillin alone on neurosyphilis
Amer.J.Syph. 33, 537-561 (1949)
119. STROBEL, Th.:
zit.in 14, S.1400
120. TARALRUD, M.:
Über Nebenwirkungen des Wismuts bei der Syphilisbehandlung mit besonderer Berücksichtigung der Mundschleimhautschädigungen und ihrer Beziehungen zum Gesamtorganismus
Inaug.-Diss., Med.Fak(Freie)Univ. Berlin 1930
Zit.in: Zbl.Haut-, Geschl.-Krkht. 41. 409 (1932)
121. THELEN, K.:
Klinisch-serologische Erfahrungen bei der Luesbehandlung mit Spirotrypan
Zbl.Haut-, Geschl.-Krkht. 15, 126-130 (1950)

122. VONKENNEL, J.: Zur Therapie der Lues II unter Berücksichtigung der modernsten Behandlungsergebnisse
Neue Med.Welt 1950, 397-398
123. WAGNER-JAUREGG, J.: Über gastrische Krisen der Tabiker und ihre Behandlung
Wien.klin.Wschr. 1926,
1093-1095
124. WEISSENBACH, R.J.: zit.in:14, S.1396
125. WIECK, H.H.: Zur Diagnose und Therapie der Lues cerebrospinalis
Med.Welt 1964, 1713-1714
126. WIECK, H.H.: Zur Prophylaxe und Therapie der luischen Erkrankungen des Nervensystems
Med.Welt 1964, 1924-1925
127. WIECK, H.H.: Prophylaxe und Therapie der Neurolues
Therapiewoche 16, 176-179 (1966)
128. WIEDMANN, A.: Die Behandlung der connatalem und alten Syphilis
Fortschr.prakt.Dermatol.-Venerol.
5, 338-344 (1965)

Herrn Professor Dr. med. Hanns HIPPIUS
danke ich für die Überlassung des
Themas, für die wertvollen Anregungen,
sein stetes Interesse und die Förderung,
die die Anfertigung dieser Arbeit an der
Psychiatrischen und Neurologischen Klinik
der Freien Universität Berlin ermöglichten.

L e b e n s l a u f

Am 23. Januar 1942 wurde ich als Tochter des Diplom-Ingenieurs Maximilian GUGGER und seiner Ehefrau Katharina GUGGER geb. SEILER in Marl in Westfalen geboren.

Nach Absolvierung der vierjährigen Grundschulzeit an der Harkortschule I in Marl besuchte ich seit April 1952 das Neusprachliche Mädchengymnasium in Marl, an dem ich im März 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1961 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilian-Universität in München für das Fach der Rechtswissenschaften. Im Wintersemester 1961/62 sattelte ich auf das Fach der Humanmedizin um. In München legte ich auch die naturwissenschaftliche und ärztliche Vorprüfung ab. Im Sommersemester 1964 immatrikulierte ich mich zum Studium der klinischen Medizin an der Freien Universität Berlin. Im September 1967 bestand ich hier das medizinische Staatsexamen.

Am 6. Oktober 1967 heiratete ich den Medizinalassistenten Hans-Jürgen LORBACH.

Am 1. November 1969 erhielt ich nach zweijähriger Medizinalassistentenzeit die Approbation. Seitdem arbeite ich als wissenschaftliche Assistentin am Anaesthesiologischen Institut der Freien Universität Berlin am Klinikum Steglitz. Mit den klinischen Untersuchungen der vorliegenden Dissertation begann ich während meines klinischen Studiums und setzte die Arbeit während meiner Medizinalassistentenzeit

an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik
der Freien Universität Berlin fort.

